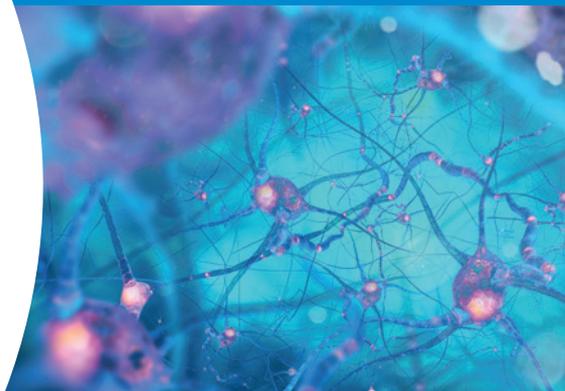


ANNO III - n° 2/2021

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale



**La Sclerosi Multipla pediatrica:
peculiarità e specificità**

Roberta Lanzillo

Sclerosi Multipla e alimentazione

Salvatore Cottone

**I principali disturbi visivi
nella Sclerosi Multipla**

Vincenzo Busillo

**Sclerosi Multipla secondariamente
progressiva: nuove prospettive
diagnostiche e terapeutiche**

Stefania Barone

ANNO III - n° 2/2021

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 1981/2019 del 14/02/2019

Direttore responsabile

Massimo Padula

Direttore editoriale

Michela Arieni

Board Editoriale

Prof. Salvatore Cottone - Ospedale Villa Sofia, Palermo

Prof. Antonio Uccelli - Ospedale Policlinico San

Martino, Genova

Prof. Diego Centonze - IRCCS Neuromed, Pozzilli

Progetto grafico

The Bridge One srl

Coordinamento editoriale

The Bridge One srl - Milano

Tel. +39 02 89693750 - Fax +39 02 201176

info@multiplesclerosisupdate.it

Stampa

Sincronia in Printing s.r.l.

Via C. Balbo, 30 - Legnano

Direzione, redazione e amministrazione

Viale Brianza, 22 - 20127 Milano

Sito Internet

www.multiplesclerosisupdate.it

Editore

The Bridge One Edizioni. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Norme per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

Norme generali

Il contenuto del testo va redatto utilizzando un programma di videoscrittura e salvato con estensione .doc o .txt. Il testo, compresa la bibliografia, eventuali illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario va inviato in un file ad alta risoluzione (con le illustrazioni salvate in formato pdf, jpg o eps). L'articolo deve essere composto in lingua italiana e strutturato come segue: 1. Titolo, 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale. Il materiale da pubblicare va indirizzato a: MSU - Multiple Sclerosis Update c/o The Bridge One s.r.l. Viale Brianza, 22 - 20127 Milano.

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indice

La Sclerosi Multipla pediatrica: peculiarità e specificità **4**

Roberta Lanzillo

Sclerosi Multipla e alimentazione **9**

Salvatore Cottone

I principali disturbi visivi nella Sclerosi Multipla **14**

Vincenzo Busillo

Sclerosi Multipla secondariamente progressiva: nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche **21**

Stefania Barone

La Sclerosi Multipla Pediatrica: peculiarità e specificità

Roberta Lanzillo
Ricercatrice dipartimento NSRO, Università Federico II di Napoli

Eziopatogenesi

L'insorgenza della sclerosi multipla si verifica prima dei 18 anni in circa il 10% dei casi. La malattia negli adulti sembra derivare da un'interazione complessa di fattori genetici e ambientali. Uno dei principali fattori genetici di rischio, confermato anche nella SM pediatrica, è il HLA DRB1*1501.

Oltre ai fattori genetici, anche i fattori ambientali contribuiscono in modo significativo ad aumentare il rischio di una persona di contrarre la SM: fra questi, bassi livelli di vitamina D, esposizione al fumo di sigaretta e virus di Epstein-Barr latente.

Nei bambini sia l'esposizione al fumo di sigaretta che un'infezione precedente da EBV sono stati segnalati in modo consistente come fattori di rischio per la SM. Inoltre la familiarità e l'obesità sono particolarmente importanti nella predisposizione alla SM pediatrica.

Difficoltà diagnostiche

La difficoltà diagnostica nei bambini è legata al più ampio ventaglio di possibili presentazioni cliniche atipiche rispetto agli adulti. A differenza degli adulti, gli eventi demielinizzanti post-infettivi e post-vaccinali sono spesso osservati nei bambini, comunemente associati ad una presentazione clinica e radiologica tipo ADEM. Inoltre le malattie da Ab anti-MOG colpiscono principalmente la popolazione pediatrica rispetto agli adulti e malattie genetiche e neurometaboliche devono essere considerate più spesso nei bambini.

Definizione della SM pediatrica e differenze da altre malattie infiammatorie simili

Nel 2012, l'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSSG), gruppo di studio internazionale per la sclerosi multipla pediatrica, ha pubblicato le definizioni della sclerosi multipla pediatrica e disturbi correlati. Queste definizioni sono state usate e valutate su gruppi ampi di bambini in tutto il mondo e hanno portato a diagnosi più precoci e un più rapido inizio delle terapie.

Il gran numero di malattie i cui sintomi rispecchiano un episodio acuto infiammatorio demielinizzante, comprese altre malattie infiammatorie della sostanza bianca e soprattutto tumori del sistema nervoso centrale e malattie neurometaboliche, può rendere molto difficile la diagnosi di malattie pediatriche infiammatorie demielinizzanti. È quindi necessario che i medici possano fare diagnosi differenziale per arrivare a riconoscere la malattia e indirizzare il paziente alle giuste raccomandazioni terapeutiche.

Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) e la sclerosi multipla sono al momento considerate due malattie dif-

CLASSIFICAZIONE DELLE SDA

Monofasiche

- CIS: deficit monofocale o polifocale senza encefalopatia
 - Neurite ottica (NO)
 - Mielite trasversa (MT)
 - Altre SDA

- Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)

Ricorrenti

- Neuromielite ottica (NMO)
- Anticorpi sierici verso la glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG)
- SM pediatrica

Tab. 1 - SDA: sindromi demielinizzanti acute

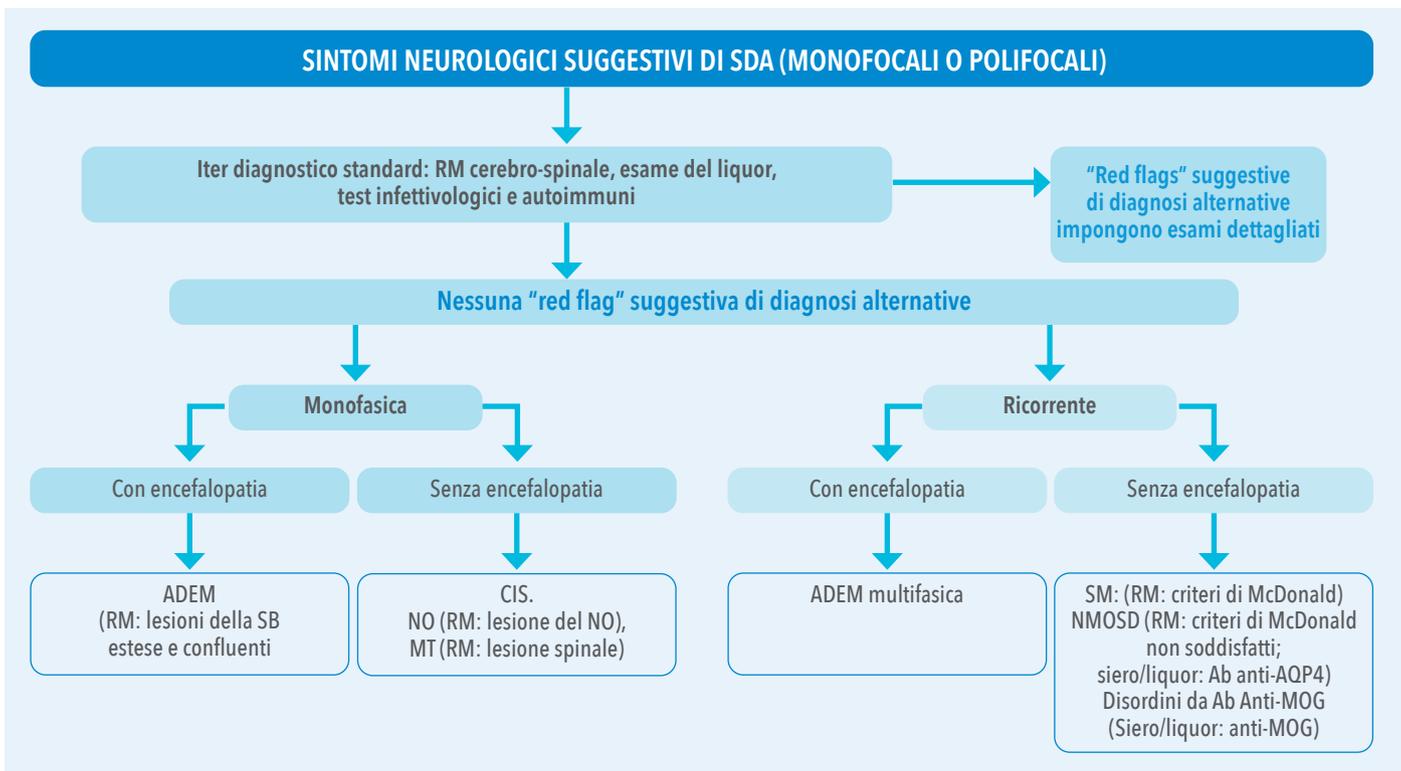


Fig. 1

ferenti che si possono distinguere molto spesso all'insorgenza dei primi sintomi. L'incidenza dell'ADEM è di 0.3-0.6/100.000 bambini/anno, con un'età media all'esordio di 5.8 anni e una lieve predominanza maschile. Un precedente evento *trigger* è riportato nella maggioranza dei bambini (69%). Inoltre, è stata riportata dopo vaccinazione per morbillo/parotite/rosolia (encefalomielite post immunizzazione) ed è monofasica nel 70-90% dei casi, con un episodio singolo seguito da una buona ripresa.

L'encefalopatia viene definita come un'alterazione della coscienza o del comportamento non spiegato da febbre, malattie sistemiche o sintomi postictali e i sintomi clinici e le caratteristiche radiologiche possono fluttuare nella severità ed evolvere nei primi 3 mesi. Può capitare, anche se meno frequentemente, che i bambini con diagnosi di ADEM sperimentino ulteriori ricadute, che portano quindi a definire una diagnosi di un'altra patologia immunitaria. Un «secondo evento» è definito come la comparsa di nuovi sintomi almeno 3 mesi dopo (indipendentemente dall'uso di steroidi). Una malattia del genere, descritta di recente, è la ADEM seguita da un episodio di neurite ottica. Questa malattia è chiamata ADEM-ON.

Nei bambini con ADEM nei quali la presenza di multiple lesioni può soddisfare i criteri per la DIS e la presenza di lesioni che prendono e non prendono mdc potrebbe

soddisfare i criteri di DIT, i criteri per diagnosi di SM non sono appropriati. Un attacco ADEM *like* è il primo evento in solo il 5-15% dei bambini con SM. La conferma di un'ADEM monofasica è retrospettiva e richiede un'osservazione prolungata. Le RM seriate giocano un ruolo importante per confermare la diagnosi di ADEM. L'ADEM monofasica non è associata allo sviluppo di nuove lesioni più di 3 mesi dopo l'esordio. Nella maggior parte dei pazienti inoltre è stata descritta completa o parziale risoluzione delle anomalie alla RM, quindi la frequenza e la tempistica del *re-imaging* dovrebbe essere stabilito tenendo conto dell'età e delle caratteristiche cliniche dei pazienti. È stato suggerito che i pazienti dovrebbero effettuare almeno 2 RM (ad esempio 3 e 9-12 mesi dopo l'esordio). Oggi si stanno esplorando nuovi biomarcatori, per migliorare la precisione della diagnosi e la prognosi di malattia.

Spettro delle malattie MOG-related in età pediatrica

Le indagini sugli anticorpi diretti contro la glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina (MOG) si concentrano solitamente sulle sindromi demielinizzanti, ma non è noto l'intero spettro delle sindromi associate agli anticorpi MOG nei bambini. Poiché questo gruppo di disturbi del sistema nervoso centrale può imitare condizioni

simili, come la sclerosi multipla, sono difficili da diagnosticare correttamente. Fino a circa dieci anni fa, i pazienti con queste malattie demielinizzanti erano considerati con forme atipiche di sclerosi multipla e la prognosi e le migliori opzioni terapeutiche erano sconosciute. Nell'ultimo decennio numerosi studi hanno dimostrato che diverse malattie demielinizzanti, tra cui la neurite ottica, la mielite e l'encefalomielite acuta disseminata, si associano al biomarcatore MOG-anticorpo e i pazienti affetti da questo gruppo di malattie spesso migliorano con l'immunoterapia.

Lo spettro delle sindromi associate all'anticorpo MOG pediatrico è più ampio di quanto precedentemente riportato e comprende sindromi demielinizzanti ed encefalite. Il riconoscimento di questi disturbi ha importanti implicazioni cliniche e prognostiche.

I risultati suggeriscono che anche i bambini più piccoli con sindromi associate ad anticorpi MOG tendono a presentare le caratteristiche cliniche dall'encefalite acuta disseminata, mentre i bambini più grandi hanno maggiori probabilità di avere segni di neurite ottica o mielite.

La prevalenza degli Ab anti-MOG tra bambini con sindromi demielinizzanti acute è del 31-42%. Sono quasi esclusivamente riscontrabili in bambini con eventi monofasici o ricorrenti diversi dalla SM. Sono inoltre transitori nelle patologie monofasiche, e spesso persistenti in quelle ricorrenti. Le sindromi correlate ad anticorpi anti MOG includono ADEM (68%), encefalite diversa da ADEM (19%), neurite ottica (17%), mielite (11%), disturbi dello spettro della neuromielite ottica (0,5%) e altri disturbi (8%). Il Rituximab è stato utilizzato principalmente nelle forme recidivanti con un recupero sostanziale ma in una certa quota di pazienti (15%) persistenza di deficit da mo-

derati a gravi. I fenotipi di prognosi sfavorevole includevano recidive simili all'encefalomielite acuta disseminata che progredivano verso caratteristiche simili alla leucodistrofia e un'ampia encefalite corticale che si evolveva in atrofia.

Caratteristiche cliniche della SM pediatrica ed esiti della malattia

La sclerosi multipla nei bambini si presenta quasi esclusivamente con un decorso recidivante/remittente (RRMS). Nella SM pediatrica le recidive sono più frequenti rispetto agli adulti con SM, ma la maggior parte dei bambini con SM recupera meglio dopo le ricadute e l'accumulo di disabilità nel tempo così come la conversione a forma secondariamente progressiva (SP) sono molto più lente, ma si instaurano ad un'età più giovane.

Gli attacchi accompagnati da lesioni al tronco dell'encefalo, uno scarso recupero dopo un attacco e un'altra frequenza di attacchi indicano una maggiore probabilità di disabilità futura.

Ad un primo episodio demielinizzante possiamo ancora trovarci nell'ambito di una CIS pediatrica, che condivide gli stessi criteri diagnostici degli adulti: è una sindrome molto eterogenea per quanto riguarda la sua manifestazione clinica.

Studi longitudinali hanno chiaramente dimostrato che la possibilità di diagnosi di SM dopo un evento CIS è estremamente bassa nei bambini con una RM basale normale. L'età d'esordio e lesioni alla RM sono i fattori predittivi più importanti di conversione a SM. Tuttavia il periodo di FU di tali studi è relativamente ridotto rispetto a quelli sugli adulti con CIS. Ulteriori studi con FU più lungo sono necessari per determinare meglio tali risultati.

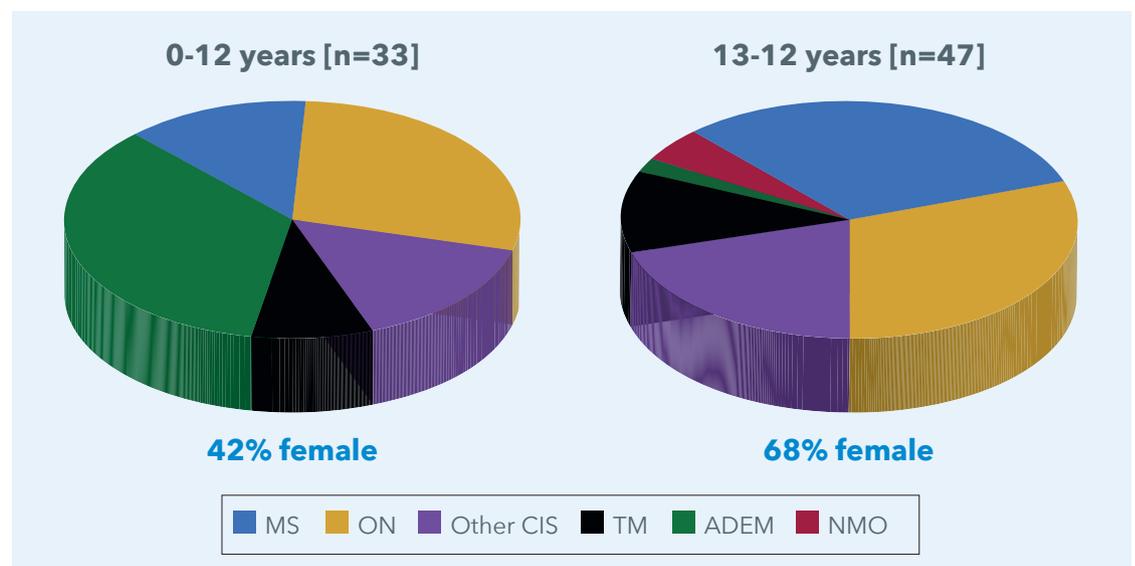


Fig.2 - Distribuzione relativa dei fenotipi clinici in base all'età
Bambini tra a 0-12 anni e adolescenti tra 13 ai 18 anni.
(Langer-Gould Neurology 2011)

Ancora non è noto, inoltre, se la prognosi di SM è migliorata grazie alle terapie per la SM o l'ampio uso di terapie *off-label* (non ancora approvate).

La necessità di misure standardizzate, validate e con esito solido scientificamente, è sottolineato da un maggior riconoscimento nel mondo della SM come malattia pediatrica, dal recente lancio degli studi clinici Fase III per nuovi trattamenti per la SM pediatrica e dall'urgenza di raggiungere una maggiore conoscenza dell'impatto della SM pediatrica sul benessere e la qualità di vita, fino all'età adulta.

Funzioni cognitive e umore

Le difficoltà relative al funzionamento cognitivo e all'umore sono comuni nella sclerosi multipla pediatrica. Difficoltà di memoria, nell'attenzione complessa e nella velocità di elaborazione cognitiva oltre che, a volte, nel linguaggio, sono presenti in quasi il 30% dei bambini che con SM. Disturbi dell'umore, in particolare sintomi depressivi e problemi comportamentali, possono essere associati a difficoltà cognitive e sono riconosciuti in misura sempre maggiore nei bambini con SM. La qualità della vita però, anche grazie a meccanismi di resilienza, sembra migliore nei casi ad esordio più precoce.

Come negli adulti con SM, i problemi cognitivi possono essere individuati fin dalle fasi iniziali della malattia, indipendentemente dal livello di disabilità fisica, e possono avere un impatto negativo sullo stile di vita, sui risultati scolastici presenti e futuri, oltre che sulla qualità della vita. Inoltre un'alterazione cognitiva precoce può predire aumento della disabilità e rischio di ricadute nel *follow-up*.

La ricerca di approcci terapeutici efficaci, in particolare la riabilitazione cognitiva per aumentare la plasticità del cervello nei bambini, dovrebbe essere un *focus* di attenzione specifico per la ricerca scientifica.

Risonanza magnetica e caratteristiche rilevate

La capacità di ottenere immagini ad alta qualità del cervello con la risonanza magnetica ha notevolmente migliorato la capacità di diagnosticare la sclerosi multipla sia nei bambini che negli adulti. Gli studi con RM hanno dimostrato che i bambini con SM hanno molte, se non più, lesioni da SM rispetto agli adulti. Molto interessante però la presenza di "*vanishing lesions*", con capacità di remielinizzazione più marcate e componente edematosa che rientra senza lasciare, a volte, esiti. La SM ha anche un impatto sulla normale crescita del cervello durante l'infanzia e compromette le normali interconnessioni neuronali, e questo spiega perché alcuni bambini e *teenager* con SM hanno difficoltà nell'apprendimento e in altri compiti di tipo cognitivo.

Terapie di prima linea e gestione generale

Nessun farmaco al momento approvato per gli adulti con SM recidivante-remittente è stato testato per la SM pediatrica, con l'eccezione del fingolimod, approvato dai 10 anni di età con uno studio registrativo *ad hoc*. Pertanto l'approvazione dei farmaci nella SM pediatrica si è basata su casistiche a volte anche esigue da studi post registrativi, di *real life*. Molti studi osservazionali di fase 4 hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di Interferone beta – IFNB – e Glatiramer acetato – GA – nella SM pediatrica, mentre al momento non sono disponibili informazioni paragonabili sul teriflunomide, il dimetilfumarato, che andrebbero usati nei bambini solo all'interno di studi controllati o in casi selezionati, con estrema attenzione.

Sono anche raccomandati controlli regolari per:

- verificare la risposta clinica con valutazioni cliniche regolari e RM cerebrale
- controllare tollerabilità/sicurezza
- interagire con il pediatra per valutazioni di carattere generale e auxologiche

Ad oggi comunque le prime linee iniettive ed il natalizumab vengono usate ampiamente, nelle forme più lievi ed in quelle aggressive rispettivamente, con buoni risultati e senza particolari effetti avversi. Intanto sono in corso altri studi clinici per la SM pediatrica, con farmaci di prima e di seconda linea. I neurologi che si occupano di SM devono trattare i giovani con SM precocemente, per prevenire recidive, proteggere il Sistema nervoso da nuove lesioni demielinizzanti e danni irreversibili, e rallentare l'accumulo di disabilità – in particolare perché i bambini hanno un tasso di recidive più alto rispetto agli adulti e attraverso la RM mostrano infiammazioni più significative. L'esperienza sugli adulti con SM, confermata da alcune casistiche anche Italiane pediatriche, suggerisce inoltre che le terapie che modificano il corso della malattia (DMT) sono più efficaci se somministrate nelle prime fasi del decorso della malattia recidivante e impediscono l'accumulo di disabilità se usate precocemente.

Istruire i bambini e i loro genitori all'inizio della cura è importante perché abbiano aspettative realistiche e perché imparino come effettuare correttamente un'iniezione o come tenere sotto controllo gli effetti collaterali. In caso di risposta inadeguata o non ottimale, si dovrebbe considerare anche un eventuale cambio di terapia.

Inoltre è molto importante la comunicazione della diagnosi ed il "contratto" terapeutico col giovane paziente, per migliorare aderenza e persistenza in terapia.

Bibliografia

- A multicenter, observational, prospective study of self- and parent-reported quality of life in adolescent multiple sclerosis patients self-administering interferon- β 1a using RebiSmart™ the FUTURE study. Ghezzi A, Bianchi A, Baroncini D, et al FUTURE Study Group. *Neurol Sci.* 2017 Nov;38(11):1999-2005.
- Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term prospective study and meta-analysis. Pavone P et al. *Neuropediatrics.* 2014; 41 (6):246.
- Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome D. Pohl, G. Alper, K. Van Haren, A.J. Kornberg, C.F. Lucchini i, S. Tenenbaum, A.L. Belman
- Associations between cognitive impairment at onset and disability accrual in young people with multiple sclerosis. Carotenuto A, Moccia M, Costabile T, et al. *Sci Rep.* 2019 Dec 2;9(1):18074.doi: 0.1038/s41598-019-54153-7. PMID: 31792347; PMCID: PMC6889418.
- Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. Crossref DOI link: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30488-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30488-0)
- Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. M. Tardieu, B. Banwell, J.S. Wolinsky, D. Pohl, L.B. Krupp
- Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. K. Rostasy, B. Bajer-Kornek, S. Venkateswaran, C. Hemingway, M. Tardieu
- Environmental and genetic factors in pediatric inflammatory demyelinating diseases. E. Waubant, A.-L. Ponsoy, M. Puglia i, H. Hanwell, E.M. Mowry, R.Q. Hintzen
- Immunopathophysiology of pediatric CNS inflammatory demyelinating disease. A. Bar-Or, R.Q. Hintzen, R.C. Dale, K. Rostasy, W. Brück, T. Chitnis
- MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. B. Banwell, D.L. Arnold, J.-M. Tillema, M.A. Rocca, M. Filippi, B. Weinstock-Gu man, R. Zivadinov, M.P. Sormani
- Verhey LH et al, MRI parameters for prediction of MS diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1065 1073.
- Ghezzi A, et al, Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler.* 2013 Jul;19(8):1106-12.
- Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. S. Tenenbaum, T. Chitnis, I. Nakashima, N. Collongues, A. McKeon, M. Levy, K. Rostasy
- Normative values of the Rao's Brief Repeatable Battery in an Italian young adolescent population: the influence of age, gender, and education. Falco F, Moccia M, Chiodi A et al *Neurol Sci.* 2019 Apr;40(4):713-717.
- Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. R.Q. Hintzen, R.C. Dale, R.F. Neuteboom, S. Mar, B. Banwell
- Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. A. Waldman, J. Ness, D. Pohl, I.L. Simone, B. Anlar, M.P. Amato, A. Ghezzi
- Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. M.P. Amato, L.B. Krupp, L.E. Charvet, I. Penner, C. Till
- Pediatric multiple sclerosis: Conventional rst-line treatment and general management. A. Ghezzi, M.P. Amato, N. Makhani, T. Shreiner, J. Gärtner, S. Tenenbaum
- Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. T. Chitnis, A. Ghezzi, B. Bajer-Kornek, A. Boyko, G. Giovannoni, D. Pohl
- Pediatric optic neuritis. E.A. Yeh, J.S. Graves, L.A. Benson, E. Wassmer, A. Waldman
- Pediatric transverse myelitis. M. Absoud, B.M. Greenberg, M. Lim, T. Lotze, T. Thomas, K. Deiva Published: 2020-03
- Lanzillo R, Chiodi A, Carotenuto A et al, Quality of life and cognitive functions in early onset multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Jan;20(1):158-63..

Sclerosi Multipla e alimentazione

Salvatore Cottone

U.O.C. Neurologia con Stroke Unit, A.R.N.A.S. Civico, Palermo

La Sclerosi Multipla (SM) è la più importante malattia demielinizzante infiammatoria e degenerativa del giovane adulto e la più frequente patologia autoimmunitaria del sistema nervoso centrale. Dal punto di vista neuropatologico reperto peculiare è il riscontro di multiple aree di demielinizzazione nella sostanza bianca e grigia del SNC, caratterizzate da variabile grado di infiltrato infiammatorio, demielinizzazione, danno assonale e gliosi reattiva. L'eziologia della malattia rimane ad oggi sconosciuta. L'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia multifatoriale in cui diversi fattori di natura genetica e ambientale contribuiscono a innescare una reazione autoimmunitaria rivolta contro antigeni della guaina mielinica e neuronali. Nonostante a tutt'oggi non vi siano chiare evidenze che fattori alimentari possano essere coinvolti nell'eziologia della Sclerosi Multipla, negli anni più recenti si sono accumulati una serie di dati di tipo epidemiologico e sperimentale sul ruolo di alcuni fattori nutritivi e di specifiche condizioni di comorbidità associate. Già negli anni '90 alcuni studi avevano dimostrato come il rischio di ammalarsi di SM era più elevato nelle popolazioni che consumavano una maggior quantità di acidi grassi saturi e ridotto nelle popolazioni con maggior consumo di acidi grassi polinsaturi (PUFA) ed essenziali (Swank, 1991).

Gli acidi grassi essenziali (EFA), omega-6 e omega-3, sono costituenti fondamentali della guaina mielinica e rappresentano il 30% della componente lipidica. Una ridotta concentrazione eritrocitaria di acidi grassi polinsaturi della serie omega-6 e omega-3 è stata evidenziata in un campione di pazienti con SM, suggerendo un possibile ruolo di tali molecole nell'etiopatogenesi della malattia (Fitzgerald, 1987). Da una metanalisi di 3 trials controllati è emerso un effetto positivo dell'acido linoleico (omega-6), contenuto nell'olio di girasole, sul grado di severità delle riacutizzazioni cliniche di malat-

tia in gruppo di pazienti con SM recidivante-remittente (SMRR), che assumevano da 17 a 23 grammi al giorno di acido linoleico; diversamente non veniva osservato alcun effetto in un gruppo di pazienti con forma progressiva di malattia (Dworkin, 1984). Un piccolo *trial* controllato con olio di pesce (eccellente sorgente di omega-3) ha mostrato un piccolo ma non significativo beneficio in pazienti con SM (Bates, 1989). Anche se non vi sono evidenze circa gli effetti positivi di un supplemento dietetico di omega-6 e omega-3 sul tasso di ricadute cliniche e sulla severità del decorso della malattia, esistono dati epidemiologici, clinici e sperimentali sufficienti per raccomandare ai pazienti con SM una dieta povera in acidi grassi animali e ricca di pesce e vegetali, anche sulla scorta dei dati sul ruolo antiinfiammatorio e immunomodulante di alcuni metaboliti degli omega-3, in grado di influenzare la risposta autoimmune (Calder, 1996). I meccanismi molecolari attraverso i quali i nutrienti possono avere una diretta influenza sull'esordio e sul decorso della SM sono quelli coinvolti primariamente nella omeostasi energetica: tale funzione viene normalmente espletata attraverso la selettiva modulazione di specifici fattori trascrizionali, in grado di influenzare l'omeostasi cellulare e il delicato equilibrio tra le diverse popolazioni cellulari del sistema immunitario, favorendo uno *shift vs* un profilo antiinfiammatorio piuttosto che proinfiammatorio (Riccio, 2010). Alcune evidenze scientifiche sostengono il ruolo di particolari recettori quali PPAR (recettori attivatori dei perossisomi), LXR (recettori X epatici) e AMPK (proteine chinasi AMP-dipendenti), i quali una volta attivati sono in grado di regolare i processi di ossidazione mitocondriale e perossisomiale a livello cellulare ed esercitare effetti antinfiammatori, attraverso l'inibizione del fattore di trascrizione AP-1 (Proteina attivatrice-1) e NF-κB (Fattore di trascrizione nucleare κB) (Wang, 2008). LXR è sensibile ai livelli ematici di

colesterolo e glucosio e attraverso l'attivazione di fattori di trascrizione interviene facilitando la sintesi di acidi grassi e trigliceridi. Le Sirtuine o proteine Sir2, rappresentano un'altra importante classe di proteine ad attività enzimatica con funzione di controllo epigenetico, in grado di mediare fenomeni quali l'invecchiamento, la regolazione della trascrizione, l'apoptosi, la resistenza allo stress ossidativo e di influire peraltro sull'efficienza energetica in corso di condizioni di restrizione calorica (Zhang, 2011). PPARs, AMPK e Sir2 costituiscono fattori chiave di vie metaboliche attivate da condizioni di restrizione calorica e da molecole bioattive come i polifenoli (presenti soprattutto nei vegetali e nella frutta) e gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) della serie omega-3, in grado di influenzare il decorso delle malattie infiammatorie croniche. Esistono evidenze sperimentali circa il ruolo degli acidi grassi saturi di agire quali attivatori di κ B e AP-1, due fattori trascrizionali "normalmente attivi" nei pazienti con SM, con effetti di *up-regulation* dell'espressione di molecole pro-infiammatorie quali MMP-9 (metalloproteasi 9), PLA (fosfolipasi A), COX-2 (ciclossigenasi), prostaglandine, lipossigenasi e leucotrieni, IL-1 (interleuchina-1), TNF- α (*Tumor Necrosis Factor α*), molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1, NO (ossido nitrico) e fattori angiogenetici (Riccio, 2015).

Fu Swank negli anni '50 per la prima volta a suggerire una possibile correlazione tra consumo di acidi grassi saturi di origine animale e insorgenza di SM: tale ipotesi, venne successivamente confermata dai dati di uno studio in cui fu confrontato il tasso di mortalità tra due gruppi di pazienti con SM, uno sottoposto ad un regime alimentare controllato, che prevedeva un'assunzione giornaliera di meno di 20 grammi di acidi grassi saturi e l'altro a dieta libera. Dopo un *follow-up* di oltre 30 anni

furono osservati meno decessi (- 67%) nel primo gruppo di pazienti e una significativa minore progressione della disabilità nei casi con minor consumo di acidi grassi saturi. Una valida alternativa agli acidi grassi saturi di origine animale è rappresentata dagli acidi grassi essenziali (EFA) e dagli acidi grassi polinsaturi (PUFA). Gli acidi grassi essenziali (acido linoleico - omega-6 e acido linolenico - omega-3) sono presenti negli olii vegetali e hanno effetti opposti. Un rapporto incrementato di omega-6/omega-3 correla con una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e malattie infiammatorie. Numerosi mediatori antiinfiammatori originano dai PUFA, mentre altri, ad azione proinfiammatoria dall'acido arachidonico (AA), con effetti negativi sul decorso della SM (Robinson, 2006). L'acido docosaesaenoico (DHA) è un acido grasso semiessenziale della serie omega-3; è presente in discrete quantità nel pesce, in modo particolare nel salmone, nello sgombro, nelle sardine, nelle aringhe, nel tonno e nelle alici (pesce azzurro) e in buone quantità anche in alcune microalghe di cui, non a caso, i pesci si nutrono. Il DHA viene incorporato nei neuroni e promuove il *clustering* di fosfatidilserina sul lato citosolico delle membrane cellulari, facilitando la soppressione dell'attivazione della Caspasi-3 che interviene nei processi di apoptosi cellulare. Vari EFA, della classe omega-3 sono ligandi naturali di PPAR, importante fattore di trascrizione. Swank suggeriva ai suoi pazienti di integrare la dieta con 5 gr. di olio di merluzzo, ricco in EFA e DHA, riducendo in tal modo il rapporto tra grassi saturi e insaturi da 25:1 (rapporto medio nei regimi dietetici liberi) a 3:1. Una serie di studi successivi hanno documentato una correlazione importante tra dieta, resistenza all'insulina e SM. In Sardegna è stata riportata una maggior prevalenza di SM nelle famiglie con



casi di Diabete Mellito di tipo 1 (Marrosu, 2002). Più recentemente è stata dimostrata una maggior frequenza di resistenza insulinica nei pazienti con SM (Sayonara, 2014), che può suggerire un ruolo dell'ormone nella regolazione neurotrasmettitoriale e del sistema immunitario (Bobholz, 2003). La risposta insulinica e i livelli glicemici possono essere modulati e controllati da una dieta adeguata. In particolare è noto che cibi in cui è presente grano intero, come pane di grano duro, riso bruno o pasta di grano duro (contenenti carboidrati complessi), fanno parte di regimi dietetici a basso indice glicemico. Comuni carboidrati semplici con elevato indice glicemico sono costituiti invece da glucosio e fruttosio, contenuti in vari cibi come frutta, dolci e cereali zuccherati. Diversi studi hanno dimostrato che diete ad alto indice glicemico incrementano la sensibilità all'insulina, oltre ad indurre una eccessiva e prolungata secrezione, favorendo in tal modo la formazione di massa grassa e facilitando un aumentato rilascio di acidi grassi esterificati in circolo, con conseguente incremento cellulare di lipidi a livello epatico. Il ruolo degli acidi grassi saturi di origine animale presenti in alcuni alimenti quali carne rossa, formaggi, burro, margarina e latte intero è stato recentemente preso in considerazione nella patogenesi della SM per la presenza, in alcuni di questi alimenti, di molecole che possono potenzialmente esercitare un'azione di "mimetismo molecolare". In particolare il ruolo del latte intero ha destato qualche interesse già intorno alla metà degli anni '70 con gli studi di Butcher sul legame tra consumo di prodotti caseari e l'insorgenza di SM. Il grasso presente nel latte è disperso in modo omogeneo e protetto dall'ossidazione grazie ad una membrana proteo-lipidica chiamata MFGM (*Milk Fat Globule Membrane*). La proteina più rappresentativa della MFGM è la Butirrofilina (BTN), che presenta un'omologia di sequenza con la MOG (*Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*, componente della guaina mielinica, implicata nella patogenesi della SM. Bassi livelli di antiossidanti, zinco, Coenzima Q10 e di omega-3 possono interferire negativamente sulla funzionalità mitocondriale, estremamente vulnerabile allo stress ossidativo, con conseguente riduzione della produzione energetica e aumento della concentrazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), come superossidi, perossidi d'idrogeno e radicali ossidrilici. Alcuni coenzimi ed elettroliti si sono dimostrati utili nel contrastare lo stress ossidativo mitocondriale. Il Coenzima Q10 (CoQ10), un componente essenziale della catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale, gioca un ruolo cardine nella produzione di ATP, poiché agisce da trasportatore di

elettroni (Ernster, 1995) ed è anche un potente antiossidante, capace di contrastare sia direttamente i radicali perossilici, che indirettamente attraverso la produzione di altri antiossidanti come l' α -tocoferolo (Crane, 2001). La supplementazione dietetica con CoQ10 riduce i marcatori dello stress ossidativo ed incrementa le capacità antiossidanti di enzimi come la glutatione-reduttasi e la superossido-dismutasi (Wang, 2008). Basse concentrazioni di CoQ10 sono state evidenziate frequentemente nella Sindrome da Fatica Cronica (CFS), sintomo di frequente riscontro in pazienti affetti da SM, in diverse patologie neurodegenerative e in presenza di deficit cognitivo (Shungu, 2012). Tra gli elettroliti lo zinco gioca un ruolo importante, attraverso l'induzione di metallothioneine, nella protezione contro la tossicità dei metalli pesanti e lo stress ossidativo (Wei, 2008). Alcune delle vitamine del gruppo B (Tiamina, Riboflavina e B6) sono essenziali per le funzioni mitocondriali e di altri sistemi coinvolti nella produzione energetica (Kucharska, 2008), con azione sinergica sulla riduzione dello stress ossidativo e della perossidazione lipidica (Jia, 2010). Il ruolo degli ioni ferro nella SM è stato oggetto di numerosi studi e ricerche. Uno studio pubblicato da Grant nel 2003 mostrò come basse concentrazioni di ferro nella dieta avessero un effetto benefico nei modelli sperimentali di encefalomielite allergica sperimentale (EAE). Altre evidenze d'altra parte mostravano un ruolo di stabilizzazione della malattia da parte di diete supplementate di ferro. La sottrazione dietetica di ferro determina infatti nei modelli animali una minor espressione cerebrale di mielina a livello della sostanza bianca e si ritiene che il processo di mielinogenesi richieda un'alta domanda metabolica di ferro. Alcune evidenze correlano il deficit dello ione ferro ad incrementati livelli di omocisteina, che sembra implicata nel danno vascolare in corso di SM (Vrethem, 2003). Il funzionamento ottimale del ciclo folati-vitamina B12-metilazione è prerequisito essenziale per la produzione di mielina e per il suo mantenimento. Alterazioni prolungate di queste vie metaboliche potrebbero facilitare l'insorgenza di malattie demielinizzanti (Selzer, 2003). Molecole utili nel trattamento dietetico della SM sono le vitamine D, A, E, C, (Mastronardi, 2004), la niacina (Penberthy, 2009) e il selenio (Boosalis, 2008). In particolare la vitamina D è stata oggetto di numerose ricerche per i suoi effetti di modulazione del sistema immunitario (Ascherio, 2014). La Vitamina D è in grado di inibire la produzione di TNF- α e di bloccare la trascrizione di citochine pro-infiammatorie, prevenendo lo sviluppo di EAE. Altre molecole nutraceutiche importanti sono costituite da poli-

fenoli e carotenoidi, molecole bioattive presenti nei vegetali, cereali, legumi, frutta, vino, tè, caffè. Hanno proprietà antinfiammatorie, immunomodulanti e antivirali. I polifenoli includono flavonoidi e molecole non-flavonoidi: i più conosciuti sono costituiti da quercetina (QRC), catechina, daidzeina e genisteina. I mirtilli sono un importante sorgente di polifenoli con effetti protettivi sui modelli animali di Stroke, Parkinson e malattia di Alzheimer. Un supplemento dietetico di una tazza di mirtilli riduce del 50% il rischio di sviluppare EAE in modelli animali di SM. Il tè verde riduce *in vitro* l'espansione dei linfociti T in risposta ad uno stimolo antigenico, il livello di metalloproteasi nella matrice extracellulare, la produzione di TNF- α e la risposta mediata dai neutrofili. Il Resveratrol (uva secca, noci, vino rosso, frutti di bosco) migliora i sintomi della neurite ottica sperimentale e *in vitro*, riduce i livelli di IL-6, IL-12, IL-23 e TNF- α . La Quercetina si trova nelle cipolle, nella mela, nel citrus e nel vino; ha proprietà antiinfiammatorie, immunomodulanti e antivirali; inoltre diminuisce la produzione di IL-1 β , TNF- α e metalloproteasi. Questi effetti sono sinergici con l'azione dell' IFN- β (Sternberg, 2008). La Curcumina contiene polifenoli con effetti antiossidanti e antinfiammatori. Nei modelli EAE inibisce la proliferazione linfocitaria e la produzione di IL-17 con effetti favorevoli sul decorso della malattia; protegge la barriera emato-encefalica nei modelli animali di stroke emorragico e ha possibili effetti neuroprotettivi nei pazienti con SM. La Silimarina infine, ha effetti epatoprotettivi, antiossidanti e immunomodulanti per gli effetti di inibizione dell'espressione delle molecole di adesione (Kang, 2003) e di riduzione della citotossicità indotta dalle cellule *natural killer* (NK) (Déak, 1990). Esperimen-

ti *in vitro* hanno mostrato una soppressione della traslocazione nucleare di NF- κ B (Manna, 1999) con conseguente riduzione della sintesi di TNF α , IL-2 e iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) (Abenavoli, 2010). El-Kamary ha evidenziato una riduzione dei sintomi correlati a ritenzione biliare, in pazienti con elevati valori di transaminasi sieriche (> 2.5 oltre il valore massimo del range di normalità), trattati con 420 mg/die di silimarina (El-Kamary, 2009). I risultati complessivi degli studi sulla silimarina ne consentono l'impiego nei pazienti con SM in trattamento immunomodulante, per prevenire possibili effetti iatrogeni (ipertransaminasemia). Nonostante sia riconosciuto il potenziale terapeutico di diversi nutrienti ad oggi i dati a supporto della loro efficacia nel modificare il decorso della SM sono limitati. Studi clinici e sperimentali supportano il ruolo preventivo della vitamina D, sia nello sviluppo della malattia che nel controllo della progressione della disabilità, anche se manca ancora un consenso unanime sulle dosi da utilizzare e sulla reale efficacia di tale intervento terapeutico. Sebbene uno studio multicentrico placebo-controllato non abbia mostrato un effetto benefico di un supplemento dietetico di PUFA sul decorso della SM, il potenziale terapeutico di tale regime dietetico nel rallentare la progressione della malattia andrebbe ulteriormente valutato su ampie popolazioni, considerati i dati positivi di alcuni piccoli studi e la bassa tossicità dei preparati contenenti PUFA. Non esistono a tutt'oggi dati scientifici che orientino verso una modificazione dei regimi dietetici dei pazienti con SM né verso l'impiego di particolari supplementi nutrizionali. Sarebbero auspicabili *trials* clinici su ampie popolazioni di pazienti, difficilmente realizzabili per gli alti costi.

Bibliografia

- Abenavoli L, Capasso R, Milic N and Capasso F.: *Milk thistle in Liver Diseases: Past, Present, Future. Phytother. Res.* 24:1423-1432 (2010).
- Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, Pohl C.: *Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurology*, 2014;71:306-314.
- Boosalis MG.: *The role of selenium in chronic disease. Nutrition in Clinical Practice*, 2008; 23:152-160.
- Boots AW, Haenen GRMM and Bast A.: *Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. European Journal of Pharmacology* 2008;Vol. 585, 2-3:325-337.
- Bobholz JA, Rao SM.: *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. Curr Opin Neurol* 2003;16:283-8.

- Butcher PJ.: Milk consumption and multiple sclerosis: An etiological hypothesis. *Medical Hypotheses* 1986;19:169.
- Connor JR, Menzies SL: Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia* 17:83–93, 1996.
- Crane FL: Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 20(6):591–598, 2001.
- Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Seriola B.: Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59–64.
- Deák G, Muzes G, Lang I et al.: Effects of two bioflavonoids on certain cellular immune reactions in vitro. *Acta Physiol Hung* 1990;76:113–121.
- El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M et al.: A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine* 2009;16:391–400.
- Ernster L, Dallner G.: Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1271(1):195–204, 1995.
- Jia L, Kelsey SM, Grahn MF, Jiang XR, Newland AC (1996) Increased activity and sensitivity of mitochondrial respiratory enzymes to tumor necrosis factor alpha-mediated inhibition is associated with increased cytotoxicity in drug-resistant leukemic cell lines. *Blood* 87(6):2401–2410.
- Kang JS, Park SK, Yang KH et al. Silymarin inhibits TNF alpha-induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett* 2003;550:89–93.
- Kucharska J (2008) Vitamins in mitochondrial function. In: Gvozjakova A (ed) *Mitochondrial medicine*. Springer, Netherlands, pp 367–384.
- K.Wang and Y.J. Y. Wan, “Nuclear receptors and inflammatory diseases,” *Experimental Biology and Medicine*, vol. 233, no. 5, pp. 496–506, 2008.
- Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT et al.: Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J Immunol* 1999;163:6800–6809.
- Mastronardi FG, Min W, Wang H, Winer S, Dosch M, Boggs JM, Moscarello MA: Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and non immune demyelination by IFN-beta plus vitamin B12: Treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. *The Journal of Immunology* 2004;172:6418–6426.
- Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinnicci G, Pischedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type-1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:1461–65.
- Munger KL, Zhang SM, O’Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;13(62):60–5.
- N. Flores, C. Dur’án, M. R. Blasco et al., “NFkB and AP-1 DNA binding activity in patients with multiple sclerosis,” *Journal of Neuroimmunology*, vol. 135, no. 1-2, pp. 141–147, 2003.
- Muthian G and Bright JJ. Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte. *Journal of Clinical Immunology* 2004;Vol. 24, 5:542–552.
- Pérez MJ, Cederbaum AI (2003) Metallothionein 2A induction by zinc protects HEPG2 cells against CYP2E1-dependent toxicity. *Free Radic Biol Med* 34(4):443–455.
- Penberthy WT & Tsunoda I. The importance of NAD in multiple sclerosis. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15:64–99.
- Riccio P., Rossano R.: *Nutrition Facts in Multiple Sclerosis*. *ASN Neuro*. 2015 Feb; 7(1): 1759091414568185.
- Riccio P, Rossano R, Liuzzi GM.: *May Diet and Dietary Supplements Improve the Wellness of Multiple Sclerosis Patients? A Molecular Approach*. *Autoimmune Dis*. 2010.
- Robinson JG, Stone NJ. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega_3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98(4A):39i–49i.
- Sayonara Rangel Oliveira M.Sc. a, Andr_ea Name Colado Sim_ao Ph.D. b,*, Ana Paula Kallaur M.Sc. a, Elaine Regina Delicato de Almeida M.Sc. b, Helena Kaminami Morimoto M.Sc. b, Josiane Lopes M.Sc. a, Isaias Dichi Ph.D. c, Damacio Ramon Kaimen-Maciel Ph.D. c, Edna Maria Vissoci Reiche Ph.D. b. Disability in patients with multiple sclerosis: Influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress. *Nutrition* 30 (2014) 268–273.
- Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K (2003) Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med* 349:45–50.
- Shungu DC, Weiduschat N, Murrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP, Medow MS, Natelson BH, Stewart JM, Mathew SJ (2012) Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed* 25(9):1073–1087.
- Sternberg Z, Chadha K, Lieberman A et al. Quercetin and interferon-β modulate immune response(s) in peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology* 2008; Vol. 205, 1-2:142–147.
- Swank RL. Multiple sclerosis: a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci* 1950; 220:421.
- Swank RL. Multiple sclerosis: fat-oil relationship. *Nutrition* 1991;7:368.
- Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, Leerbeck K, Osterberg A, Landtblom AM, Balla B, Nilsson H, Hultgren M, Brattstrom L, Kagedal B (2003) Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Mult Scler* 9:239–245.
- Wang H, Zhao X, Yin S (2008) Effects of coenzyme Q10 or combined with micronutrients on antioxidant defense system in rats. *Wei Sheng Yan Jiu* 37(3):311–313.
- Wei H, Desouki MM, Lin S, Xiao D, Franklin RB, Feng P (2008) Differential expression of metallothioneins (MTs) 1, 2, and 3 in response to zinc treatment in human prostate normal and malignant cells and tissues. *Mol Cancer* 7:7.
- Zhang F, Wang S, Gan L, Vosler PS, Gao Y, Zigmund MJ, Chen J. Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Progress in Neurobiology* 2011;95:373–395.

I principali disturbi visivi nella Sclerosi Multipla

Vincenzo Busillo
Neurologo, Osp. Maria SS. Addolorata, Eboli, ASL (SA)

Manifestazioni neuro-oftalmologiche si riscontrano frequentemente in persone con sclerosi multipla (SM) e altri disturbi infiammatori del sistema nervoso centrale (SNC), compresi i disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e la malattia associata alle IgG glicoproteine oligodendrocitarie della mielina (MOGAD). Tali disturbi possono manifestarsi con alterazioni del sistema neurosensoriale mono- o binoculari oppure con alterazioni dei movimenti oculari da cui principalmente diplopia o oscillopsia.

In tale condizione il 25-30% dei pazienti presenta in varie fasi della malattia un danno demielinizzante a carico dei nervi ottici mentre le alterazioni dei movimenti oculari estrinseci ed intrinseci può essere presente nel 70% dei pazienti⁽¹⁻³⁾.

Frequentemente tali disturbi richiedono diagnosi differenziali con patologie in comorbilità non soltanto neurologiche ma anche oculistiche o generali da cui impostazioni terapeutiche di fondo estremamente specifiche. Altri anche alcuni farmaci per la sclerosi multipla possono indurre effetti indesiderati a carico della funzione visiva come ad esempio raramente il fingolimod.

Neurite ottica

Il termine neurite ottica è riferito ad una condizione infiammatoria del nervo ottico spesso idiopatica ma presente anche in diverse patologie sistemiche ed infettive (ad esempio, lupus, sarcoidosi, morbo di Crohn, la malattia di Lyme, la sifilide, il virus della varicella zoster, ecc.).

Nel caso della sclerosi multipla la neurite ottica rappresenta un sintomo estremamente frequente e spesso presente nella fase iniziale. Dai diversi trials multicentrici si osserva che tale patologia condivide la localizzazione demografica con la SM, colpisce prevalentemente i pazienti giovani (età media 31,8 anni) ed è prevalente nelle donne con un rapporto di 3:1. Nei 2/3 dei casi la neurite ottica è retro-

bulbare^(4,7). L'incidenza annuale della neurite ottica è 1-5 su 100.000 all'anno. La neurite ottica associata a disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e malattia associata a IgG glicoproteina oligodendrocita mielina (MOGAD) rappresenta il 9% dei casi di neurite ottica. La diagnosi è essenzialmente clinica ed è basata sui sintomi classici quali perdita della vista (visione centrale, periferica o settoriale), dolorabilità oculare in particolare alla versione dei bulbi per trazione dei muscoli extraoculari sulla guaina del nervo ottico infiammato all'apice orbitario, discromatopsia, scotomi.

La perdita della vista si sviluppa in genere nel giro di ore o giorni e può influenzare la visione centrale, visione periferica e la visione dei colori (in particolare alterazioni del colore rosso o desaturazione). Frequentemente il disturbo visivo è descritto come vedere attraverso un "vetro sporco" o "nebbia" (indice di deficit della visione centrale) mentre le alterazioni periferiche spesso non vengono riconosciute. La neurite ottica nel contesto della sclerosi multipla è molto sensibile al fenomeno di Uhthoff che consiste in un aggravamento transitorio della sintomatologia visiva anche dopo il recupero del disturbo in seguito ad aumento della temperatura corporea per esposizione al calore o esercizio fisico. Tale situazione, spesso non tenuta presente, è legata ad un disturbo della propagazione dell'impulso lungo la fibra nervosa a causa del calore. Tale condizione regredisce al ripristino di una normale temperatura⁽¹⁸⁾. Nella maggior parte dei casi è presente un difetto pupillare afferente relativo (RAPD), causato da lesione incompleta del nervo ottico (le pupille rispondono debolmente se viene stimolato l'occhio affetto e prontamente se la luce è diretta nell'occhio sano). L'esame del *fundus* evidenzia edema del disco ottico nel 35 % dei casi ed assenza di emorragie. L'esecuzione di esami di laboratorio o strumentali (ANA, RX torace, esame liquor, ecc.) non sono strettamente necessari. L'esame principale è la MRI dell'encefalo e del tron-

co encefalico con mdc che evidenzia anomalie del n. ottico (iperintensità in T2). Altresi i PEV evidenziano alterazioni della P100 nella maggior parte dei pazienti affetti da SM. L'OCT nei pazienti con SM evidenzia assottigliamento delle fibre nervose retiniche (RNFL) anche in assenza di neurite ottica ed è correlato a riduzione dell'acuità visiva⁽⁹⁾. In genere tale patologia ha una prognosi eccellente anche in assenza di trattamento. I primi miglioramenti si osservano dopo circa un mese e dopo qualche mese osserviamo un valido recupero della funzionalità visiva. I fattori prognostici negativi sono il grave deficit visivo all'esordio o il peggioramento dopo un mese.

L'uso degli steroidi in bolo accelera il recupero visivo⁽⁶⁻⁷⁾. La diagnosi differenziale fra la neurite ottica demielinizante da altre forme di neurite ottica si basa prevalentemente su aspetti clinici. La forma demielinizante inizia in modo subacuto e progredisce nell'arco di 24-48 ore, raggiunge l'apice sintomatologico in genere dopo due settimane con iniziale miglioramento dopo circa un mese. Le neuropatie ottiche anteriori non arteritiche esordiscono all'improvviso, presentano un recupero visivo modesto, non presentano in genere dolore oculare, età medio-avanzata, edema del disco ottico nel 100% dei casi con frequenti emorragie. L'esame del fondo oculare è di fondamentale importanza in quanto la presenza di essudati o emorragie non è tipico della neurite ottica demielinizante. Tali reperti sono in

genere associati a malattie infiammatorie o infettive (sarcoidosi, m. di Lyme, Lupus, neuroretiniti) (Fig. 1).

Demielinizzazione retro-chiasmatica

Il processo di demielinizzazione può essere presente anche a livello retrochiasmatico. In tale condizione, più rara della neurite ottica demielinizante, oltre ai casi asintomatici, osserveremo disturbi del campo visivo bilaterali di tipo omonimo con normale acuità visiva in assenza di dolore oculare. La prognosi è favorevole. È importante una diagnosi differenziale con altre patologie come la neurosarcoidosi, la malattia di Lyme, glioma, PML⁽¹⁰⁾.

Alterazioni del sistema efferente

In circa il 70% dei pazienti affetti da SM sono presenti alterazioni dei movimenti oculari a causa di lesioni a carico del tronco encefalico o del cervelletto. I sintomi più frequenti sono la diplopia, l'offuscamento del visus, l'affaticamento visivo, l'oscillopsia. In particolare, i pazienti con CIS affetti da disturbi oculari sono ad alto rischio di evoluzione verso la SM.

Il segno più frequentemente riscontrato è l'oftalmoplegia internucleare. Altre anomalie della motilità sono date dal nistagmo pendolare, dalla disfunzione del riflesso vestibolo-oculare dalla sindrome di Parinaud, dal flutter e dismetria oculare.

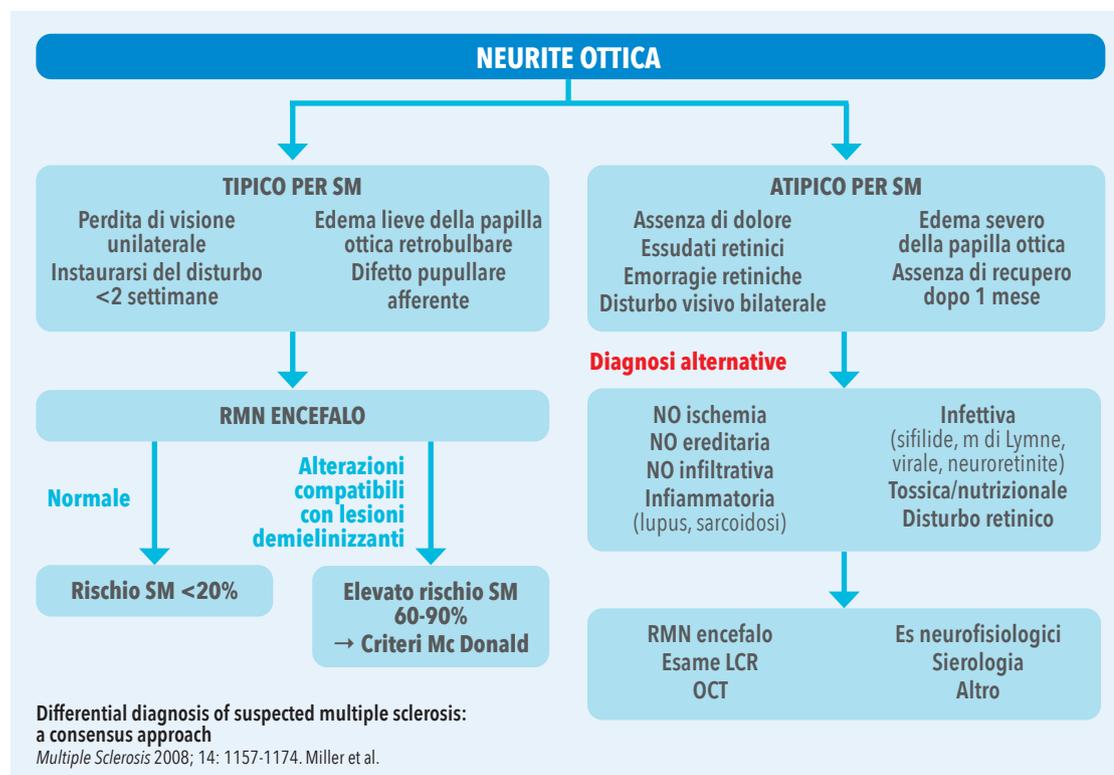


Fig.1

Oftalmoplegia internucleare

L'oftalmoplegia internucleare è caratterizzata da deficit di adduzione di un occhio allo sguardo laterale associata a nistagmo dell'occhio abdotto. Tale condizione è causata dall'interruzione delle fibre del fascicolo longitudinale mediale che coordinano l'abduzione di un occhio con l'adduzione del controlaterale (permettendo lo sguardo laterale in una direzione) e che connettono, a livello del tronco encefalico, il nucleo del VI nervo cranico di un lato con quello del III° controlaterale⁽¹²⁾ (Fig. 2).

L'oftalmoplegia internucleare è presente in circa il 40% dei pazienti SM. Tale patologia è presente anche in disturbi vascolari come lo stroke o malattie neurodegenerative (es. paralisi sopranucleare progressiva). I casi lievi spesso non vengono riconosciuti e vengono diagnosticati con tecniche elettrooculografiche. La prognosi è in genere buona differenza delle forme vascolari o tumorali.

Sindrome Uno e Mezzo

La sindrome Uno e Mezzo è caratterizzata dalla presenza di un occhio totalmente immobile e di uno in cui c'è nistagmo nei tentativi di abduzione, ed è presente in caso di lesione più estesa del fascicolo longitudinale mediale. Queste sindromi sono tipicamente associate a patologie del tronco cerebrale in particolare la formazione paramedian pontina reticolare o del VI° nc⁽¹⁴⁾.

Anomalie dei saccadici

Alterazioni dei saccadici sono comuni nella SM per alterazioni a carico del tronco encefalico (ponte, mesencefalo) o disfunzioni cerebellari (disturbi della fissazione per ipometria o ipermetria)⁽¹⁵⁾.

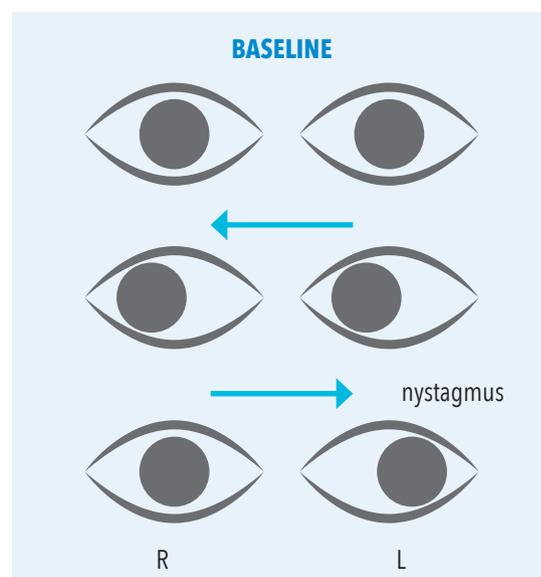


Fig.2 - Oftalmoplegia internucleare destra, causata da lesioni del fascicolo longitudinale mediale

Nistagmo

Nel 30-40% dei pazienti con SM è presente nistagmo in rapporto ad alterazioni della fissazione, del sistema vestibolare ed in particolare per lesioni demielinizzanti il tronco encefalico ed il cervelletto (nuclei vestibolari, nucleo interstiziale di Cajal, flocculo cerebellare).

La terapia è costituita dall'uso del gabapentin e dalla memantina⁽¹⁶⁾.

Paralisi dei nervi cranici

Fra i sintomi della SM sono incluse anche paralisi isolate o multiple dei nn. cranici oculomotori (in particolare paralisi del VI°) a causa di lesioni demielinizzanti del tronco encefalico⁽¹³⁾.

Principali diagnosi differenziali dei disturbi visivi nella sclerosi multipla

La sintomatologia visiva descritta è presente in molteplici condizioni patologiche non soltanto neurologiche. A tal proposito dal punto di vista pratico non bisogna mai escludere a priori condizioni generali tali da indurre tali disturbi. Qualunque diagnosi neurologica dovrà essere effettuata soltanto in seguito ad uno studio globale del paziente con particolare riguardo a patologie di ordine vascolare o dismetabolico, spesso in comorbilità con la sclerosi multipla.

L'anamnesi accurata, l'esame clinico generale, neurologico ed oculistico rappresentano senza dubbio il cardine primario per un iniziale orientamento diagnostico.

L'esame oculistico deve escludere patologie interessanti la retina, la pressione oculare, la macula, l'uvea.

Successivamente l'esecuzione di indagini di laboratorio e strumentali di primo livello offriranno ulteriori elementi differenziali da approfondire ulteriormente con valutazioni di secondo livello.

Le uveiti

Un gruppo di patologie da considerare nell'ambito dei disturbi visivi sono le uveiti che si associano alla sclerosi multipla con una frequenza in genere bassa (circa il 2%). In genere le uveiti precedono i sintomi neurologici nel 40-50% dei casi mentre in circa il 20% vi è uno sviluppo contemporaneo fra le due sintomatologie⁽²¹⁾. Sono frequenti in età giovanile e nel sesso femminile.

L'uveite descrive un gruppo di disturbi infiammatori intraoculari ed è classificata in anteriore, intermedia, posteriore e panuveite in relazione alla localizzazione anatomica prevalente. La forma più frequente nella sclerosi multipla è l'intermedia (o pars-planite) ed è abitualmente di tipo granulomatoso.

La sintomatologia in genere è caratterizzata da visione offuscata, miodesopsie, dolorabilità orbitaria e temporale, rossore ed iniezione congiuntivale, miosi. La diagnosi è effettuata con la lampada a fessura. Nella maggior parte dei casi l'uveite è bilaterale con un decorso cronico della durata di diversi mesi (Tab. 1).

Nell'ambito delle patologie demielinizzanti caratterizzate da disturbi visivi è da valutare in particolare la NMO o neuromielite ottica e la malattia associata ad anticorpi verso la glicoproteina oligodendrocita mielina (MOGAD). La NMO ha una prevalenza di 0,3 e 4,4 per 100.000 persone in particolare nel sesso femminile e può essere presente anche nei bambini. Spesso si associa ad altre patologie autoimmunitarie quali la miastenia gravis, la malattia

di Sjogren, la celiachia, la sarcoidosi e il lupus eritematoso sistemico.

Essa è caratterizzata da uno spettro sintomatologico variabile che può includere alterazioni visive, spasticità, ipostenia, dolorabilità, parestesie agli arti, episodi di singhiozzo persistente, nausea e vomito, disfunzione intestinale o vescicale. In alcuni casi, si associano alterazioni della funzione endocrina e del sonno secondari ad alterazioni ipotalamiche (Tab. 2).

Tale eterogeneità sintomatologica è espressione di alterazioni a carico di diversi distretti del sistema nervoso centrale quali il midollo spinale, i nervi ottici, il tronco cerebrale, il diencefalo, la corteccia.

Tale malattia assume in genere un decorso recidivante ed

Schema per un inquadramento diagnostico con indagini di laboratorio, strumentali, neuroradiologiche

Valutazione anamnestica remota e prossima, personale e familiare

Esame clinico generale, esame neurologico, fondo oculare

3) Esami di laboratorio:

- a) esami ematochimici di routine, dosaggio vit B12, vit D, folatemia, catene K e L, omocisteinemia, d-dimero, AT-III, Prot C e S, fibrinogenemia, indici di flogosi (VES, TAS, PCR), indici tiroidei, anticorpi antitiroide (antiTPO, antiTBG), fattore reumatoide, ACE, NF, sottopopolazioni linfocitarie
- b) RACHICENTESI: ricerca BO, catene leggere libere liquorali, NF
- c) ANA, ANCA, ENA, complementemia, anticorpi antifosfolipidi, immunoglobuline
- d) ricerca di anticorpi anti Borrelia Burgdorferi e antiTreponema, TORCH, anticorpi antivariella, HIV, HBV (HBcAB, HBeAB, HBeAG, HBsAG, HBsAB) /HCV /HAV
- e) anticorpi antiacquaporina 4 (AQP4), Anti-MOG
- f) quantiferon test

RMN cranio e midollo in toto con mdc, Angio-RM intracranica arteriosa e venosa

EEG, Potenziali Evocati Visivi

Valutazione oculistica, OCT, campo visivo

ECG, valutazione cardiologica con ecocardiografia, ecodoppler transcranico e TSA

Tab.1

Caratteristiche cliniche fondamentali

1. Neurite ottica

2. Mielite acuta

3. Sindrome dell'area postrema (episodi di singhiozzo persistente, nausea e vomito, ecc.)

4. Sindrome acuta del tronco cerebrale

5. Narcolessia sintomatica / sindrome diencefalica con caratteristiche tipiche della risonanza magnetica

6. Sindrome cerebrale sintomatica con caratteristiche tipiche della risonanza magnetica

Tab.2

ogni poussée corrisponde a picchi di infiammazione dei tessuti interessati.

Per la diagnosi è altamente specifico il riscontro di anticorpi IgG contro l'aquaporina-4 (AQP4-IgG), presenti in circa il 70% dei pazienti, il cui tasso è correlato all'attività di malattia.

La risonanza magnetica evidenzia lesioni caratteristiche a carico dei nervi ottici e del midollo spinale. Nella maggior parte di casi le differenze più evidenti tra la NMO e la SM sono l'assenza di lesioni encefaliche evidenziabili all'RM encefalo (in particolar modo all'esordio) ed il dato che nella NMO l'interessamento midollare è più grave, con lesioni estese longitudinalmente per tre o più segmenti midollari contigui.

La nuova nomenclatura definisce il termine unificante disturbi dello spettro NMO (NMOSD) che viene ulteriormente stratificato mediante test sierologici (NMOSD con o senza AQP4-IgG) (Fig. 3).

La malattia associata ad anticorpi verso la glicoproteina oligodendrocita mielina (MOGAD) si riferisce a un altro spettro di sindromi infiammatorie demielinizzanti del si-

stema nervoso centrale caratterizzate dalla presenza di anticorpi contro la glicoproteina oligodendrocita mielina (MOG).

La MOG è una glicoproteina transmembrana presente sulla porzione superficiale degli oligodendrociti e per tal motivo è un facile bersaglio per gli anticorpi circolanti. Tale proteina, agendo sui meccanismi di adesione cellulare, sarebbe implicata in particolare nella maturazione degli oligodendrociti oltre che avere un ruolo fondamentale nel controllo dell'integrità della mielina⁽¹⁹⁾.

Gli anticorpi anti-MOG, prevalentemente di classe IgG-1, possono riscontrarsi nel siero di pazienti affetti da molteplici malattie quali NMSOD, mieliti trasverse, ADEM e neuriti ottiche ma non è chiaro quale possa essere il loro ruolo nella patogenesi delle stesse.

Tali anticorpi sono in grado di scatenare una risposta immunitaria cellulo-mediata ed anticorpo-mediata⁽²⁰⁾.

Nella patologia anti-MOG è presente un danno assonale confermato dall'aumento dei neurofilamenti sierici. Gli aspetti clinici tipici di tale patologia sono il coinvolgimento del n. ottico e del midollo.

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

Neurology® 2015;85:177-189

Wingerчук et al

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER

Table 1 NMOSD diagnostic criteria for adult patients
<p>Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG</p> <ol style="list-style-type: none"> At least 1 core clinical characteristic Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended) Exclusion of alternative diagnoses^a
<p>Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status</p> <ol style="list-style-type: none"> At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements: <ol style="list-style-type: none"> At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics) Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable Exclusion of alternative diagnoses^a
<p>Core clinical characteristics</p> <ol style="list-style-type: none"> Optic neuritis Acute myelitis Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting Acute brainstem syndrome Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3) Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3)
<p>Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status</p> <ol style="list-style-type: none"> Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1) Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1) Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2) Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions (figure 2)

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

^a See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.

Fig.3

In particolare, la neurite ottica è l'evento premonitore più comune per il 50-60% degli individui affetti, seguita da mielite, encefalomielite acuta disseminata (ADEM) o una presentazione simile all'ADEM (es. disturbi del tronco cerebrale) in particolare nei bambini. Il decorso è monofasico o multifasico. La forma multifasica presenta una prognosi più aggressiva con una persistenza nel tempo degli anticorpi. Radiologicamente sono presenti lesioni midollari corte mentre anche in presenza di neurite ottica può essere assente il coinvolgimento del n. ottico. I possibili criteri per la patologia anti-MOG si basano sul fenotipo clinico (adulto: neurite ottica, mielite principal-

mente – bambino: ADEM) e sulla presenza di anticorpi ANTI-mog sierici (raramente solo liquorali) (Tab. 3).

Conclusione

Le alterazioni neuroftalmologiche sono comuni nella SM e possono costituire sintomi di esordio, di acutizzazione della malattia oppure espressione iatrogena di trattamenti specifici come il fingolimod o raramente il natalizumab⁽¹⁷⁾. Le terapie sintomatiche sono spesso inefficaci. L'utilizzo di terapie di base (DMT) è senza dubbio l'approccio terapeutico più utile e la cui validità è aumentata se impiegate il più precocemente possibile.

Tab.3

Caratteristica	SM	NMOSD	MOGAD
Età	Variabile (età media all'esordio nella 3a decade)	Variabile (età mediana all'esordio > età all'esordio della SM e nella 4a decade)	Variabile
Femmina maschio	2-3: 1	9: 1	1.5: 1
Epidemiologia	Le persone bianche più spesso colpite	Persone non bianche comprese le persone di colore e le persone di discendenza afrocaribica più predisposte	Sconosciuto
Marker sierologico	Nessuna	AQP4-IgG	MOG-IgG
Risonanza magnetica cerebrale	Lesioni ovoidali periventricolari, juxtacorticali, corticali, infratentoriali periferiche, T2, FLAIR, Gd che migliorano l'anello / anello aperto	Può essere normale o mostrare lesioni aspecifiche; lesioni classiche possono essere riscontrate anche nell'area postrema, regione del 3° / 4° ventricolo, splenio del corpo calloso (il 20% dei pazienti può presentare lesioni con aspetto SM)	Lesioni simili all'ADEM, che coinvolgono la materia grigia profonda, che appaiono diffuse / confluenti nel tronco cerebrale, interessando i peduncoli cerebellari
Risonanza magnetica del nervo ottico	Spesso unilaterale, coinvolge <50% della lunghezza del nervo interessato	Spesso bilaterale con potenziamento > 50% del nervo ottico, in particolare coinvolgendo le regioni posteriori della via visiva anteriore incluso il chiasma	Spesso bilaterale con potenziamento > 50% del nervo ottico, in particolare del nervo ottico intraorbitale con coinvolgimento perineurale
Risonanza magnetica della colonna vertebrale	Si possono osservare lesioni multiple, comprese lesioni brevi; periferia del midollo (colonna dorsale / laterale); anello o miglioramento variabile	Singola lesione (LETM) 85%; breve 15%; centrale su assiale; anello o miglioramento variabile	Si possono vedere lesioni multiple (75% LETM; 25% brevi); cono coinvolto; centrale su assiale; variabile di miglioramento
Trattamento acuto	Corticosteroidi ad alte dosi (raramente plasmferesi)	Corticosteroidi ad alte dosi ± scambio plasmatico	Corticosteroidi ad alte dosi ± plasmferesi / IVIG (nei bambini)
Gestione a lungo termine	DMT	Azatioprina, micofenolato mofetile, rituximab; i nuovi agenti mirati includono eculizumab, satralizumab e inebilizumab	Le opzioni per la malattia ricorrente includono azatioprina, micofenolato mofetile, rituximab

Abbreviazioni: ADEM = encefalomielite acuta disseminata; AQP4 = acquaporina 4; DMT = terapie modificanti la malattia; FLAIR = recupero dell'inversione attenuato dal fluido; Gd = Gadolinio; LETM = mielite trasversa estesa longitudinalmente; MOG = glicoproteina oligodendrocita mielinica; MOGAD = malattia associata a IgG glicoproteina oligodendrocita mielinica; MRI = risonanza magnetica per immagini; SM = sclerosi multipla; NMSOD = disturbo dello spettro della neuromielite ottica

Bibliografia

1. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*68(22 Suppl. 3), S22–31; discussion S43–54 (2007).
2. Gray E, Rice C, Nightingale H et al. Accumulation of cortical hyperphosphorylated neurofilaments as a marker of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* doi: 10.1177/1352458512451661 (2012)
3. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch. Ophthalmol.*109(12),1673–1678 (1991).
4. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Neurology*49(5),1404–1413 (1997).
5. Beck RW, Trobe JD, Moke PS et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch. Ophthalmol.*121(7),944–949 (2003).
6. *Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and Management (2nd Edition)*. Liu GT, Volpe NJ, Galetta S (Eds). Elsevier, Philadelphia, PA, USA (2010).
7. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*67(6),749–760 (2010).
8. Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult. Scler.*16(7),855–861 (2010).
9. Zee DS, Hain TC, Carl JR. Abduction nystagmus in internuclear ophthalmoplegia. *Ann. Neurol.*21(4),383–388 (1987).
10. Frohman EM, Frohman TC. Horizontal monocular saccadic failure: an unusual clinically isolated syndrome progressing to multiple sclerosis. *Mult. Scler.*9(1),55–58 (2003).
11. Dunker S, Wiegand W. Prognostic value of magnetic resonance imaging in monosymptomatic optic neuritis. *Ophthalmology*103(11),1768–1773 (1996).
12. Frohman EM, Frohman TC, Fleckenstein J, Racke MK, Hawker K, Kramer PD. Ocular contrapulsion in multiple sclerosis: clinical features and pathophysiological mechanisms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*70(5),688–692 (2001).
13. Thomke F, Lensch E, Ringel K, Hopf HC. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*63(5),682–685 (1997).
14. Ryan D Walsh, Collin M McClelland, *The Neuro-ophthalmology of Multiple Sclerosis. Future Neurology.* 2012;7(6):679–700
15. King SA, Schneider RM, Serra A, Leigh RJ. Critical role of cerebellar fastigial nucleus in programming sequences of saccades. *Ann. NY Acad. Sci.*1233,155–161 (2011)
16. Thurtell MJ1, Joshi AC, Leone AC, Tomsak RL, Kosmorsky GS, Stahl JS, Leigh RJ Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol.* 2010 May;67(5):676–80
17. Balcer L.J., et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68; 1299–1304
18. G. Flensner, Ek, A.C., Soderhamn, O. e Landtblom, A.M., Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology-an explorative survey, in *BMC Neurol*, vol. 11, 2011
19. McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol.* 2009;183(6):4067–76
20. Hennes EM, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG Spectrum Disorders and Role of MOG-Antibodies in Clinical Practice. *Neuropediatrics.* 2018;49 (1):3–11.
21. Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(12):1498–9.
22. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85 (2):177–189, 2015. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19

Sclerosi Multipla secondariamente progressiva: nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche

Stefania Barone

Dirigente Medico Centro Sclerosi Multipla – UOC di Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro

Introduzione

La Sclerosi Multipla secondariamente progressiva (SMSP) è la seconda forma più comune di sclerosi multipla (SM) dopo la recidivante remittente (SMRR). La prevalenza globale della SMSP varia geograficamente da 57,8 casi/100.000 abitanti nel Regno Unito, a 37,1 casi/100.000 abitanti negli USA ⁽¹⁾. L'85% dei pazienti con SM alla diagnosi presenta un fenotipo recidivante remittente (SMRR) caratterizzato da sintomi e segni neurologici ad andamento episodico (ricadute) con recupero completo o parziale e nessuna progressione della malattia tra le recidive. Dopo alcuni anni dall'esordio, molti pazienti presentano un graduale deterioramento delle funzioni neurologiche accompagnato o meno alla presenza di ricadute interposte, caratteristico dell'evoluzione della malattia a SMSP. Quest'ultima si differenzia pertanto dalla SM primariamente progressiva (SMPP) per il suo andamento distinto, che include e segue necessariamente un decorso iniziale di SMRR ⁽²⁾. Si stima che l'80% dei pazienti con SMRR evolva verso la forma SMSP in 20 anni. Tale dato è però il risultato di studi condotti sulla storia naturale della patologia e su coorti di pazienti non trattate con terapie

modificanti il decorso della malattia (DMT), pertanto ci si attende che i tassi di conversione dalla forma SMRR alla forma SMSP possano essere sensibilmente inferiori nel prossimo futuro.

La transizione da SMRR a SMSP

Nella maggior parte dei casi, il passaggio da SMRR a SMSP è un processo graduale caratterizzato da una riduzione del numero di recidive ma da un progressivo deterioramento neurologico; tuttavia, questa transizione è molto variabile. La sovrapposizione tra SMRR e SPMS è un evento frequente, con fino al 30% dei pazienti che manifesta recidive dopo l'inizio della progressione ⁽³⁾.

Dal punto di vista fisiopatologico, i processi neurodegenerativi che sottendono la fase progressiva della malattia sono già presenti all'esordio della stessa; tuttavia la manifestazione clinica della SMSP è ritardata nel tempo grazie all'attività di compenso esercitata dai molteplici meccanismi di plasticità neuronale, riserva cerebrale e cognitiva. L'esaurimento di tali meccanismi compensatori è verosimilmente responsabile della transizione alla forma SMSP clinicamente manifesta ⁽⁴⁻⁵⁾ (Figura 1).

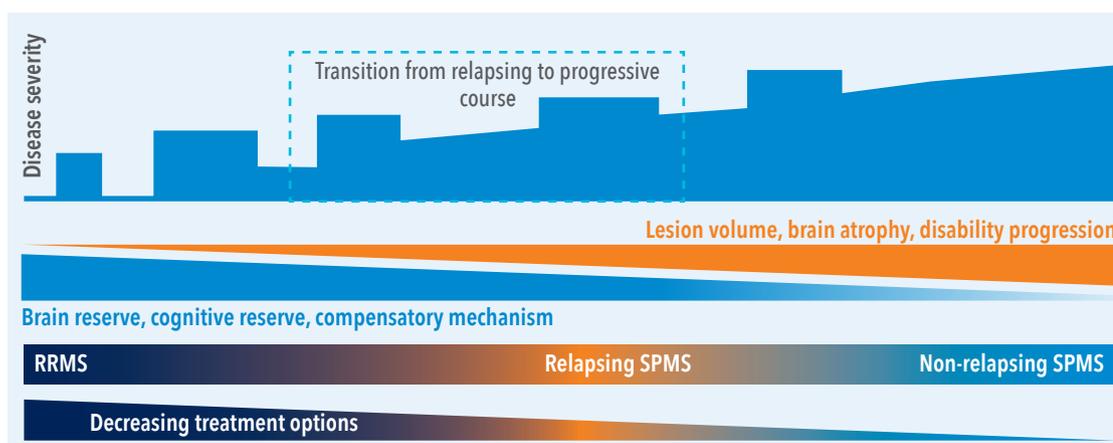


Fig.1 - La transizione da SMRR a SMSP (da Inojosa et al, Journal of Neurology 2019)

Il peggioramento a lungo termine è comune nei pazienti con SMRR, ed è in gran parte indipendente dalle recidive, mentre sembra essere maggiormente associato con l'aumentata perdita di volume cerebrale. D'altro canto, comunque, l'accumulo di lesioni aumenta il rischio di progressione della disabilità a lungo termine. Si parla infatti di "Progressione Silente" per descrivere quell'insidioso aumento della disabilità che si manifesta come espressione dei processi neurodegenerativi in molti pazienti con SMRR⁽⁶⁻⁷⁾.

Fattori di rischio

Dal punto di vista prognostico i fattori di rischio più significativi associati alla progressione di malattia sono l'età avanzata all'esordio e la maggiore durata della SM⁽⁸⁻⁹⁾. Inoltre esistono anche altri fattori demografici e clinici che possono essere predittivi della precoce evoluzione in SMSP: il sesso maschile, un recupero incompleto dal primo attacco di SM, un alto tasso di recidive (≥ 3 ricadute) nel primo anno di malattia, i sintomi motori all'esordio, un breve intervallo di tempo tra l'esordio di malattia ed il raggiungimento di uno *score* di 4 alla scala EDSS, l'abitudine al fumo e bassi livelli di vitamina D.

Considerando poi i dati di *imaging*, alcuni aspetti neuroradiologici sono a loro volta indicativi di una maggiore probabilità di evoluzione alla forma progressiva: la presenza di lesioni del tronco encefalico e/o sottotentoriali, l'elevato carico lesionale del midollo spinale, un elevato grado di atrofia cerebrale⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Inoltre il deterioramento cognitivo all'esordio di SM rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'evoluzione alla forma SP. I pazienti che, alla diagnosi, presentano la compromissione dei domini della velocità di elaborazione delle informazioni e della memoria, hanno un tasso di raggiungimento dell'EDSS 4.0 di tre volte maggiore ed un tasso di conversione a SMSP di due volte maggiore rispetto ai soggetti cognitivamente preservati. Tale dato evidenzia l'importanza della valutazione cognitiva globale all'esordio della SM⁽¹²⁾.

Alcuni dei fattori prognostici di evoluzione alla forma SMSP sono stati utilizzati in un modello bayesiano della storia naturale della malattia per proporre uno *score* di rischio finalizzato a predire, nel primo anno di malattia e su base individuale, l'evoluzione a lungo termine della SM. Il *Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis* (BREMS) *score* si è dimostrato infatti in grado di stimare l'evoluzione a SMSP. In particolare, i pazienti con un punteggio BREMS iniziale >2.0 hanno un'alta probabilità di raggiungere la forma SP entro 10 anni, mentre i pazienti con un valore BREMS $< -0,63$ hanno molte probabilità di rima-

nere liberi da progressione⁽¹³⁾. Il dato si confermava successivamente su una più ampia coorte di pazienti inclusi nell'*MSBase Registry in cui il Bayesian Risk Estimate for MS at Onset* (BREMSO) ha rivelato una specificità del 79% nel predire il decorso della SM sulla base delle variabili cliniche e demografiche presenti alla diagnosi della malattia⁽¹⁴⁾. Tale *score* potrebbe oggi trovare applicazione per selezionare precocemente i pazienti candidabili a terapie DMT con maggiore impatto sulla progressione della SM.

Definire la SMSP

Attualmente la diagnosi di SMSP si configura come una sfida per il neurologo che si occupa di SM (Figura 2). La SMSP è infatti un'entità clinica spesso diagnosticata in maniera retrospettiva, mancando dei chiari criteri clinici, di *imaging* o immunologici per determinare il momento esatto di transizione dalla SMRR a SMSP. Si stima infatti che sussista un ritardo di circa 3 anni dall'inizio della fase progressiva e la sua diagnosi clinica⁽⁷⁾. Non si può escludere che tale ritardo sia stato in parte storicamente determinato dalla difficoltà per i clinici di attribuire al paziente una definizione diagnostica di fase finale della malattia finora con scarse opportunità terapeutiche. Al contrario, le potenzialità delle nuove molecole utilizzate nel trattamento della SM, che spesso dimostrano effetti neuroprotettivi oltre che antinfiammatori, impongono la necessità di identificare nuovi biomarcatori che possano essere usati per una precoce identificazione della transizione a SMSP.

I futuri approcci alla diagnosi di questa entità clinica dovrebbero prevedere in primo luogo una più completa valutazione della disabilità, applicando ad esempio la cosiddetta EDSS-Plus, una versione modificata dell'EDSS convenzionale implementata con altre misure come il *Timed 25-Foot Walk* (T25FW) e *9-Hole Peg Test* (9HPT)⁽¹⁵⁾. Un altro aspetto utile potrebbe essere l'identificazione e lo sviluppo di strumenti di screening e l'adozione nella pratica clinica dei nuovi *endpoint* clinici e misure di *outcome* come la progressione della disabilità confermata (CDP) o la progressione indipendente dall'attività di recidiva (PIRA)⁽¹⁶⁾. Anche l'adozione di test cognitivi di facile applicabilità come il *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) combinato con l'EDSS potrebbe essere utile per esplorare i domini cognitivi deficitari nella SM al fine di ottenere un marcatore di deterioramento cognitivo in fase precoce di malattia.

La ricerca scientifica è orientata inoltre alla individuazione di nuovi biomarker applicabili per l'identificazione precoce della transizione alla SMSP e monitorarne la progressione. Nell'ambito delle neuroimmagini i marcatori più usati con significato prognostico sulla progressione sono:

il carico lesionale iperintenso in T2, le lesioni ipointense in T1, le nuove lesioni T1 e T2, le misure di atrofia cerebrale globale e regionale, le misure di atrofia midollare.

Un marcatore di *imaging* promettente è rappresentato dalle cosiddette lesioni cronicamente attive dette anche “*smoldering lesions*” o “SELS” (*slowly expanding/evolving lesions*) che in precedenza potevano essere rilevate solo in ambito neuropatologico.

Tali lesioni possono oggi essere identificate in vivo con le sequenze RM pesate in suscettibilità magnetica (SWI) come lesioni non captanti gadolinio che presentano i cosiddetti “*rimis*” o bordi paramagnetici. Sono infatti caratterizzate dall'accumulo di microglia e macrofagi carichi di ferro al bordo della lesione.

Dal punto di vista neuropatologico, presentano demielinizzazione infiammatoria latente ai margini della lesione, difetto di rimielinizzazione e degenerazione assonale.

Le SELs sono associate a forme di SM più aggressive e corre-

lano con misure di disabilità e di progressione di malattia⁽¹⁷⁾.

Un altro biomarcatore molto interessante in questo contesto sono le catene leggere del Neurofilamento (NfL), delle proteine con funzioni strutturali prevalentemente localizzate negli assoni mielinizzati. In seguito ad un danno assonale, di qualsiasi natura, NfL vengono rilasciate nello spazio interstiziale da dove raggiungono il liquor ed il compartimento ematico, in maniera più marcata se il danno interessa gli assoni di maggior calibro, ovvero quelli mielinizzati⁽¹⁸⁾.

Ad oggi è possibile rilevare NfL nel LCR con metodo ELISA ed anche nel siero, dove si trovano a concentrazioni circa 40 volte inferiori, con il metodo del *Single Molecule Array* (Simoa). Si tratta di biomarcatori sensibili (sebbene non specifici) per monitorare il danno tissutale nella SM; correlano con le misure di atrofia in RM ed inoltre il livello liquorale di NfL è stato associato al rischio di conversione da SMRR a SMSP⁽¹⁹⁾.

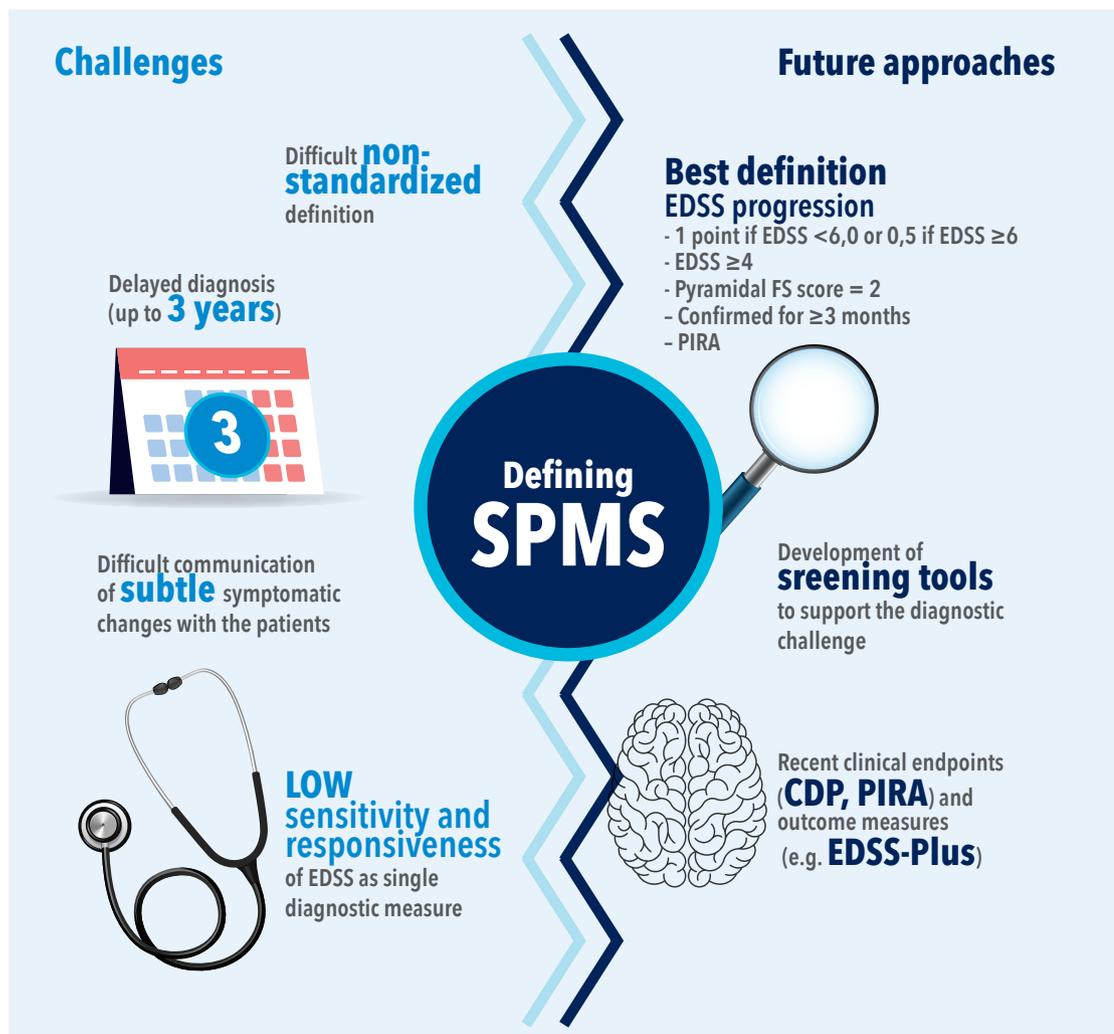


Fig.2 - Sfide ed approcci futuri nella definizione della SMSP (da Inojosa et al, *Journal of Neurology* 2019)

Nuove possibilità di trattamento della SMSP

Il trattamento con DMT nei pazienti con SMRR ha dimostrato di ridurre la percentuale di pazienti che progrediscono verso la SMSP in vari studi; inoltre può anche rallentare la perdita di volume cerebrale, dato che può avere un impatto sulla evoluzione della SM in SMSP⁽⁵⁾.

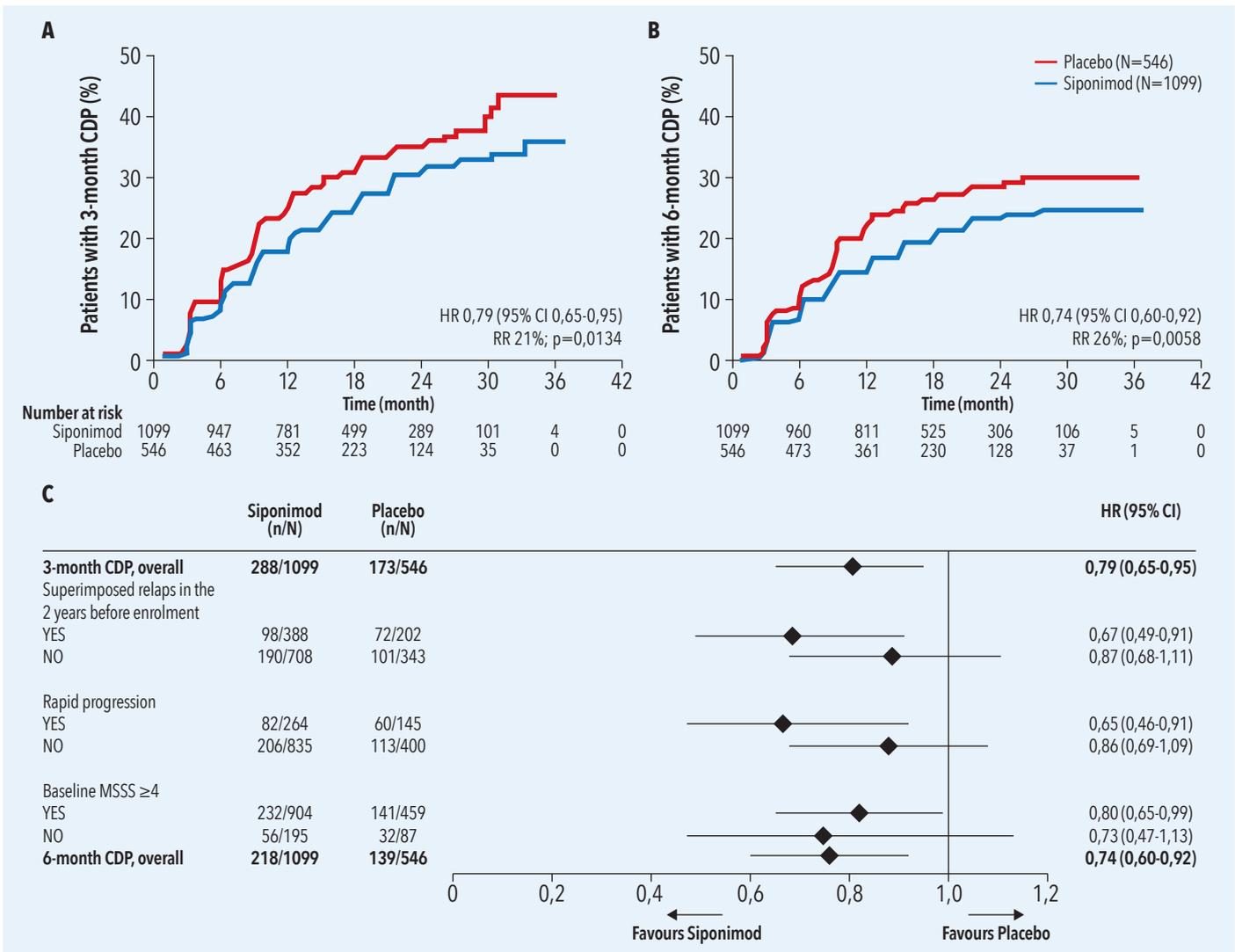
Anche se negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi DMT per la SMRR, per la SMSP ci sono ancora pochi approcci terapeutici. Nel marzo 2019 Siponimod (Mayzent®) è stato approvato negli Stati Uniti come primo trattamento per la SMSP. In Italia il suo utilizzo è stato recentemente approvato per il trattamento di pazienti adulti con SMSP con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria. Il Siponimod è un modulatore del recettore per la Sfin-

gosina-1-fosfato (S1P) e si lega in modo selettivo a due dei cinque recettori accoppiati a proteine G (GPCR) per S1P, precisamente S1P1 ed S1P5. L'antagonismo funzionale di S1P1 riduce la fuoriuscita dei linfociti dai tessuti linfoidi e ciò previene il ricircolo dei linfociti nel SNC.

Siponimod inoltre attraversa facilmente la barriera emato-encefalica, ed i risultati degli studi preclinici suggeriscono che potrebbe prevenire la neurodegenerazione sinaptica⁽²⁰⁾ e promuovere la rimielinizzazione nel SNC. L'efficacia del Siponimod è stata studiata nel trial EXPAND, uno studio di fase III controllato verso placebo che ha valutato dosi di 2 mg somministrate una volta al giorno in pazienti con SMSP⁽²¹⁾.

È stato dimostrato che Siponimod riduce l'incidenza della progressione della disabilità confermata a 3 e 6 mesi rispetto al placebo nei pazienti con SMSP (Figura 3).

Fig.3 - Pazienti con CDP confermata a 3 ed a 6 mesi sulla base delle curve di Kaplan-Meier per l'EDSS.



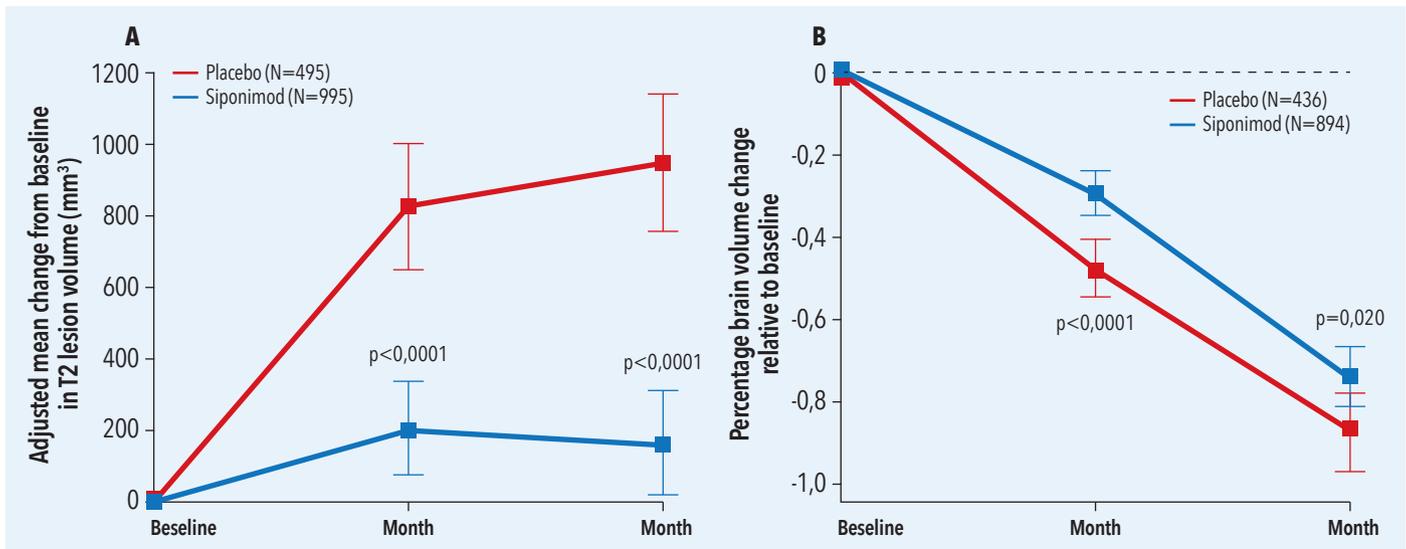


Fig. 4 - Endpoints correlati alla RM nello studio EXPAND.

I pazienti trattati con Siponimod hanno anche manifestato una perdita di volume cerebrale ed un aumento del carico lesionale cerebrale totale significativamente inferiori a 12 e 24 mesi rispetto al gruppo trattato con placebo (Figura 4). Attualmente è in corso un'estensione in aperto a lungo termine (fino a 10 anni) del trial EXPAND.

In termini di proprietà farmacocinetiche il farmaco è metabolizzato prevalentemente dal CYP 450 2C9, pertanto i polimorfismi genetici del CYP2C9 influenzano la clearance sistemica apparente (CL/F) del Siponimod. È necessario pertanto determinare il genotipo CYP2C9 per la definizione della possibilità di trattamento e della posologia nel singolo paziente.

Trattamento sintomatico e riabilitativo della SMSP

Il trattamento di una forma di malattia così complessa come la SMSP non può prescindere da un approccio olistico e multidisciplinare. Se infatti da un lato le terapie DMT si prefiggono l'obiettivo di procrastinare il più possibile l'evoluzione della progressione, d'altro canto il paziente, già disabile, necessita di un trattamento mirato anche a fronteggiare la costellazione specifica di sintomi e

la complessità psicosociale della sua malattia⁽¹⁰⁾.

Le terapie sintomatiche sono rivolte a trattare i sintomi più disabilitanti (fatica, dolore, spasticità, disturbi sfinterici e tremore) con l'obiettivo di preservare la qualità della vita del paziente. In questa fase della malattia il trattamento farmacologico si lega strettamente all'approccio riabilitativo sia motorio che cognitivo.

Emergono negli ultimi anni le potenzialità anche di tecniche riabilitative innovative e meno convenzionali come la teleriabilitazione e gli *exergames*⁽²²⁾ e metodi più consolidati come la stimolazione magnetica transcranica, quest'ultima con promettenti risultati sulla fatica e sulla riabilitazione motoria e cognitiva⁽²³⁾.

Conclusioni

La SMSP è una entità complessa che pone delle sfide al neurologo che si occupa di questa malattia. Le nuove prospettive terapeutiche che si affacciano sullo scenario della cura della SMSP impongono una gestione multidisciplinare e sempre di più condivisa tra medico e paziente per superare le barriere nella diagnosi, nel trattamento e nel monitoraggio della malattia con il fine ultimo di migliorare la qualità di vita delle persone con SMSP.

Bibliografia

1. Khurana V SH, Medin J, Adlard N, et al. Estimated prevalence of diagnosed secondary progressive multiple sclerosis in the Americas and Europe: results from a systematic literature search. In: Paper presented at the poster presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting, 21–27 April 2018, Los Angeles, CA, USA.
2. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS 2013. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Accessed 31 May 2021
3. Davies F, Wood F, Brain KE, et al. The transition to secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory qualitative study of health professionals' experiences. *Int J MS Care* 18(5):257–264

4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83(3):278–286.
5. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition *J Neurol* 2021 Apr;268(4):1210-1221.
6. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):653-666.
7. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, et al. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 20(12):1654–1657.
8. Tomic D, Kappos L, Piani Meier D et al. Predictors of conversion to secondary progressive multiple sclerosis in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 90(Suppl. 15), 2.393 (2018).
9. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85(1), 67-75 (2014).
10. Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag*. 2019 Dec;9(6):301-317.
11. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
12. Moccia M, Lanzillo R, Palladino P, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016 Apr;22(5):659-67.
13. Bergamaschi R, Quaglini S, Trojano M, et al. Early prediction of the long term evolution of multiple sclerosis: the Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis (BREMS) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Jul;78(7):757-9.
14. Bergamaschi R, Montomoli C, Mallucci G, et al. BREMSO: a simple score to predict early the natural course of multiple sclerosis *Eur J Neurol* 2015 Jun;22(6):981-9.
15. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 23(1):94–105.
16. Kappos L WJ, Giovannoni G et al. (2017) Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. In: Paper presented at the The 7th JointECTRIMS–ACTRIMS Meeting. 25–28 October 2017, Paris, France
17. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1474-1483.
18. Yuan A, Kumar A, Peterhoff C, et al. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4).
19. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, et al. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Multiple Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 24(10):1301–1307.
20. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 207.
21. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273.
22. Mura G, Carta MG, Sancassiani F, et al. Active exergames to improve cognitive functioning in neurological disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Jun;54(3):450-462.
23. Abboud H, Hill E, Siddiqui J, et al. Neuromodulation in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Nov;23(13):1663-1676.

La scelta equivalente² con il paziente in mente

L'impegno di VIATRIS nella Sclerosi Multipla



CopemyTRI® 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro

CLASSE A | RR NOTA 65 | Prezzo al pubblico: 859,40 €

BIBLIOGRAFIA 1. CopemyTRI®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Public Assessment Report Scientific discussion Glatiramer acetate Mylan 40 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate) NL/H/3777/001/DC, 18 January 2018 (https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3777_001_PAR.pdf)

GA-2021-0043 Depositato presso AIFA in data 12/04/2021 – RCP incluso

 **COPEMYLTRI®** 40 mg/ml
Glatiramer acetato

Nel trattamento della SMRR¹

 **VIATRIS**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copemyltri 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di glatiramer acetato*, equivalenti a 36 mg di glatiramer base, per ciascuna siringa preriempita.*

Glatiramer acetato è il sale acetato di polipeptidi sintetici contenente quattro aminoacidi naturali: L-acido glutammico, L-alanina, L-tirosina ed L-lisina, in intervalli di frazione molare rispettivamente di 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 e 0,300-0,374.

Il peso molecolare medio di glatiramer acetato è compreso nell'intervallo 5.000-9.000 dalton. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita. Soluzione limpida da incolore a lievemente giallognola/brunastra, priva di particelle visibili. La soluzione iniettabile ha un pH di 5,5 - 7,0 e un'osmolarità di circa 300 mOsmol/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glatiramer acetato è indicato per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulla popolazione nella quale è stata stabilita l'efficacia). Glatiramer acetato non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia raccomandata negli adulti è di 40 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana a distanza di almeno 48 ore l'una dall'altra. Attualmente non si sa per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Una decisione concernente il trattamento a lungo termine deve essere presa caso per caso dal medico curante.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti: non sono stati condotti studi clinici o studi di farmacocinetica su glatiramer acetato in bambini o adolescenti. Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso di glatiramer 40 mg/ml tre volte alla settimana in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana non deve essere utilizzato in questa popolazione. *Popolazioni speciali*

Pazienti anziani:

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente nell'anziano.

Pazienti con danno renale:

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti sulle tecniche di auto-iniezione e devono essere seguiti da un operatore sanitario la prima volta che si iniettano da soli il prodotto e nei 30 minuti successivi. Deve essere scelta ogni giorno una diversa sede per l'iniezione, in modo da ridurre le possibilità di un'eventuale irritazione o di dolore nella sede dell'iniezione. Le sedi dell'auto-iniezione comprendono l'addome, le braccia, le anche e le cosce.

4.3 Controindicazioni

Glatiramer acetato è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Glatiramer acetato deve essere somministrato esclusivamente per via sottocutanea. Glatiramer acetato non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. L'inizio del trattamento con glatiramer acetato deve essere eseguito sotto la supervisione di un neurologo o di un medico esperto nel trattamento della SM.

Il medico curante deve spiegare al paziente che, entro alcuni minuti dall'iniezione di glatiramer acetato, può verificarsi una reazione associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpazioni o tachicardia.

La maggior parte di questi sintomi è di breve durata e si risolve spontaneamente senza lasciare alcuna conseguenza. Se si manifesta un evento avverso grave, il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con glatiramer acetato e contattare il medico curante o un medico del pronto soccorso. Un trattamento sintomatico può essere istituito a discrezione del medico. Non vi sono evidenze che suggeriscano che qualche particolare gruppo di pazienti sia a maggior rischio per queste reazioni. Tuttavia bisogna esercitare cautela quando si somministra glatiramer acetato a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti.

Questi pazienti devono essere seguiti regolarmente durante il trattamento. Convulsioni e/o reazioni anafilattoidi o allergiche sono state riportate raramente. Raramente possono verificarsi reazioni gravi di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e bisogna sospendere glatiramer acetato.

Anticorpi reattivi contro glatiramer acetato sono stati rilevati nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero con glatiramer acetato.

I livelli massimi sono stati raggiunti dopo una durata media del trattamento di 3-4 mesi e, successivamente, sono diminuiti e si sono stabilizzati ad un livello leggermente superiore a quello basale. Non vi sono evidenze che facciano ritenere che questi anticorpi reattivi contro glatiramer acetato siano neutralizzanti o che la loro formazione influenzi l'efficacia clinica di glatiramer acetato. In pazienti con danno renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con glatiramer acetato. Sebbene non vi siano prove di un deposito a livello glomerulare di immunocomplessi nei pazienti, non si può escludere tale possibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni fra glatiramer acetato e altri farmaci non sono state valutate formalmente. Non sono disponibili i dati sull'interazione con l'interferone beta. In pazienti trattati con glatiramer acetato che ricevevano una concomitante somministrazione di corticosteroidi è stata osservata un'aumentata incidenza di reazioni nella sede dell'iniezione. Uno studio in vitro fa ritenere che glatiramer acetato in circolo si leghi in misura elevata alle proteine plasmatiche, ma che non venga spostato dalla fenitoina o dalla carbamazepina e che non sposti esso stesso la fenitoina o la carbamazepina. Tuttavia, dato che glatiramer acetato ha, teoricamente, la possibilità di alterare la distribuzione delle sostanze legate alle proteine, deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di tali medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati attuali sull'uso di glatiramer 20 mg/ml sulle donne in gravidanza indicano che glatiramer acetato non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. I dati sull'uso di glatiramer acetato 40 mg/ml sono coerenti con questi risultati. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di glatiramer acetato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi il rischio per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'escrezione di glatiramer acetato, dei suoi metaboliti o di anticorpi nel latte materno umano. Bisogna usare cautela quando si somministra glatiramer acetato a madri che allattano al seno. Occorre considerare i rischi e i benefici relativi per la madre e il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte dei dati di sicurezza è stata ottenuta con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato come iniezione sottocutanea una volta al giorno. Questo paragrafo presenta i dati di sicurezza ottenuti in quattro studi controllati verso placebo su glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato una volta al giorno e in uno studio controllato verso placebo su glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana. Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno) e quella di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana).

Glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno). In tutti gli studi clinici su glatiramer acetato 20 mg/ml le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state reazioni nella sede dell'iniezione che sono state segnalate dalla maggior parte dei pazienti trattati con glatiramer acetato.

In studi controllati, la percentuale di pazienti che hanno riferito queste reazioni, almeno una volta, era più elevata dopo trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml (70%) rispetto a quanto segnalato dopo iniezioni di un placebo (37%).

Le reazioni segnalate più di frequente nella sede dell'iniezione, riportate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo, erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità.

È stata descritta come reazione immediata post iniezione una reazione associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione, dolore toracico, dispnea, palpazione o tachicardia.

Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di glatiramer acetato. Almeno un componente di questa reazione immediata post iniezione è stato segnalato almeno una volta dal 31% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo vengono presentate nella tabella riportata qui di seguito. Questi dati derivano da quattro studi clinici pivotali, in doppio cieco, controllati con placebo, eseguiti su un totale di 512 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e di 509 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

Tre studi hanno incluso un totale di 269 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e 271 pazienti trattati con placebo fino a 35 mesi.

Il quarto studio, eseguito in pazienti che avevano manifestato un primo episodio clinico e che erano considerati essere ad alto rischio di sviluppare SM clinicamente definita, ha incluso 243 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e 238 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni, Influenza	Bronchite, gastroenterite, Herpes simplex, otite media, rinite, ascesso dentale, candidiasi vaginale*	Ascessi, cellulite, foruncolosi, Herpes zoster, pielonfrite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore benigno della cute, neoplasie	Cancro della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfadenopatia *	Leucocitosi, leucopenia, splenomegalia, trombocitopenia, morfologia linfocitaria anormale
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Gozzo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, aumento di peso*	Intolleranza all'alcool, gotta, iperlipidemia, sodio ematico aumentato, ferritina sierica diminuita
Disturbi psichiatrici	Ansia*, depressione	Nervosismo	Sogni anormali, stato confusionale, umore euforico, allucinazioni, ostilità, comportamenti maniacali, disturbo della personalità, tentato suicidio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia, ipertonica, emicrania, disturbo del linguaggio, sincope, tremore*	Sindrome del tunnel carpale, disturbi cognitivi, convulsioni, disgrafia, dislessia, distonia, disfunzione motoria, mioclono, neurite, blocco neuromuscolare, nistagno, paralisi paralisi del nervo peroneale, stupore, difetto del campo visivo
Patologie dell'occhio		Diplopia, disturbi oculari*	Cataratta, lesione della cornea, occhio secco, emorragia oculare, ptosi palpebrale, midriasi, atrofia ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Disturbi dell'orecchio	
Patologie cardiache		Palpitazioni*, tachicardia*	Extrasistole, bradicardia sinusale, tachicardia parossistica
Patologie vascolari	Vasodilatazione *		Vene varicose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*	Tosse, rinite stagionale	Apnea, epistassi, iperventilazione, laringospasmo, patologia polmonare, sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Patologia ano-rettale, stipsi, carie dentali, dispepsia, disfagia, incontinenza fecale, vomito*	Colite, polipo del colon, enterocolite, eruttazione, ulcera esofagea, periodontite, emorragie rettali, ingrandimento delle ghiandole salivari vomito*
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anormale	Colelitiasi, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Eccchimosi, iperidrosi, prurito, patologia della cute*, orticaria	Angioedema, dermatite da contatto, eritema nodoso, nodulo cutaneo
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alla schiena*	Dolore al collo	Artrite, borsite, dolore al fianco, atrofia muscolare, osteoartrite
Patologie renali ed urinarie		Urgenza della minzione, pollachiuria, ritenzione urinaria	Ematuria, nefrolitiasi, patologia delle vie urinarie, alterazione dell'urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Aborto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Congestione mammaria, disfunzione erettile, prolasso pelvico, priapismo, patologia della prostata, striscio cervicale anormale, patologia del testicolo, emorragie vaginali, patologia vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, dolore al petto*, reazioni in sede di iniezione [§] , dolore*	Brividi*, edema della faccia*, atrofia in sede di iniezione*, reazioni locali*, edema periferico, edema, piressia	Cisti, postumi, ipotermia, reazione immediata post iniezione, infiammazione, necrosi in sede di iniezione, patologia della mucosa.
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sindrome post-vaccinale

* incidenza di più del 2% (>2/100) maggiore nel gruppo trattato con glatiramer acetato rispetto al gruppo trattato con placebo. Gli effetti indesiderati senza il simbolo* riportano un'incidenza inferiore o uguale al 2%.

§ il termine "reazioni in sede di iniezione" (varie tipologie) include tutti gli eventi avversi osservati nella sede di iniezione ad eccezione dell'atrofia e della necrosi in sede di iniezione che sono riportati separatamente nella tabella.

include i termini correlati alla lipotrofia localizzata nella sede di iniezione.

Nel quarto studio descritto sopra, una fase di trattamento in aperto ha seguito il periodo di controllo con placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è stato osservato alcun cambiamento nel profilo di rischio noto di glatiramer acetato 20 mg/ml durante il periodo di follow-up in aperto fino a 5 anni. Segnalazioni (>1/10000, <1/1000) di reazioni anafilattoidi sono state riportate da pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato in studi clinici non controllati e dalle esperienze successive all'immissione in commercio del glatiramer acetato. Glatiramer acetato 40 mg/ml (sommministrato tre volte alla settimana). La sicurezza di glatiramer acetato 40 mg/ml è stata valutata in uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo, su pazienti affetti da RRMS; in totale, 943 pazienti sono stati trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana e 461 pazienti sono stati trattati con placebo per 12 mesi.

In generale, le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana sono state quelle già note e descritte per glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente. In particolare, reazioni avverse nella sede dell'iniezione (ISR, injection site reactions) e reazioni immediate dopo l'iniezione (PIR, immediate post-injection reactions) sono state segnalate con una frequenza inferiore con glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana rispetto a glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente (rispettivamente 35,5% vs. 70% per le ISR e 7,8% vs. 31% per le PIR).

Reazioni nella sede dell'iniezione sono state riferite dal 36% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. Reazioni immediate dopo l'iniezione sono state riferite dall'8% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 2% dei pazienti trattati con placebo.

Sono state osservate alcune reazioni avverse specifiche:

- Risposte anafilattiche sono state osservate raramente (≥1/10.000, <1/1.000) nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml in studi clinici non controllati e nell'esperienza post-marketing, mentre sono state riportate dallo 0,3% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni: ≥1/1.000, <1/100).
- Non sono stati segnalati casi di necrosi in sede di iniezione.
- Eritema cutaneo e dolore alle estremità, non descritti per glatiramer acetato 20 mg/ml, sono stati riportati ciascuno da 2,1% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (comuni: ≥1/100, <1/10).
- Lesione epatica indotta da farmaci ed epatite tossica, osservate raramente nella sorveglianza post-marketing nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml, sono state riportate ciascuna da un paziente (0,1%) trattato con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni: ≥1/1.000, <1/100).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con glatiramer acetato (fino a 300 mg di glatiramer acetato). Questi casi non erano associati ad eventi avversi diversi da quelli citati nel paragrafo 4.8. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto controllo e bisogna istituire una terapia sintomatica e di sostegno appropriata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri immunomodulatori. Codice ATC: L03AX13.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo o i meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora chiariti completamente. Tuttavia si ritiene che il prodotto agisca alterando i processi immunitari attualmente ritenuti responsabili della patogenesi della SM. Questa ipotesi è stata supportata dai risultati di studi condotti per approfondire le conoscenze riguardanti la patogenesi dell'encefalomielite allergica sperimentale (EAE), una condizione che, in diverse specie animali, viene indotta mediante l'immunizzazione contro materiale contenente mielina derivato dal sistema nervoso centrale e che spesso viene utilizzato come modello animale sperimentale della SM. Studi condotti negli animali e su pazienti affetti da SM indicano che, in seguito alla sua somministrazione, vengono indotti e attivati alla periferia linfociti T suppressor specifici del glatiramer acetato.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

Le evidenze a supporto dell'efficacia di glatiramer acetato 40 mg/ml soluzione iniettabile, somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana, nella riduzione della frequenza delle recidive derivano da uno studio controllato verso placebo della durata di 12 mesi. Nello studio clinico pivotal, la sclerosi multipla recidivante remittente era caratterizzata da almeno una recidiva documentata negli ultimi 12 mesi, o da almeno due recidive documentate negli ultimi 24 mesi, o da una recidiva documentata tra gli ultimi 12 e gli ultimi 24 mesi, con almeno una lesione in T1 captante il gadolinio documentata tramite risonanza magnetica effettuata negli ultimi 12 mesi.

L'endpoint primario era il numero totale di recidive confermate. Gli endpoint secondari alla RMI includevano il numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 e il numero cumulativo di lesioni captanti il gadolinio su immagini pesate in T1, entrambe misurate ai mesi 6 e 12. Un totale di 1404 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 2:1 a ricevere glatiramer acetato 40 mg/ml (n=943) o placebo (n=461).

I due gruppi di trattamento erano paragonabili in termini di dati demografici basali, caratteristiche della SM e parametri della RMI. I pazienti presentavano una mediana di 2,0 recidive nei 2 anni precedenti lo screening. Rispetto al placebo, i pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana hanno presentato riduzioni rilevanti e statisticamente significative negli endpoint primari e secondari, coerenti con l'effetto

del trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente. La seguente tabella presenta i valori degli endpoint primari e secondari per la popolazione *intent-to-treat*:

Endpoint	Stime medie aggiustate		Valore p
	Glatiramer acetato (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Tasso annualizzato di recidiva (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Differenza del rischio assoluto* (intervalli di confidenza al 95%)	-0,174 [da -0,2841 a -0,0639]		
Numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 ai mesi 6 e 12	3,650	5,592	p<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,653 [da 0,546 a 0,780]		
Numero cumulativo di lesioni in miglioramento su immagini pesate in T1 ai mesi 6 e 12	0,905	1,639	p<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,552 [da 0,436 a 0,699]		

* La differenza del rischio assoluto è definita come la differenza tra l'ARR medio aggiustato di GA 40 mg tre volte alla settimana e l'ARR medio aggiustato del placebo.

** Il rapporto tra i tassi è definito come il rapporto tra i tassi medi aggiustati di GA 40 mg tre volte alla settimana e del placebo.

Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra l'efficacia e la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato giornalmente) e quelle di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana). In questo studio di 12 mesi non vi sono prove che il trattamento con glatiramer acetato abbia avuto un effetto sulla progressione della disabilità o sulla durata delle recidive. Attualmente non è stata dimostrata l'utilità di glatiramer acetato in pazienti affetti dalla malattia progressiva primaria o secondaria. Copemytri è un medicinale ibrido. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito dell'indice dei prodotti di MRI: <http://mri.medagencies.org/Human/>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati eseguiti studi farmacocinetici in pazienti. I dati ottenuti in vitro e i dati limitati raccolti da volontari sani indicano che, somministrando per via sottocutanea glatiramer acetato, la sostanza attiva è prontamente assorbita e che gran parte della dose è rapidamente degradata in frammenti più piccoli già nel tessuto sottocutaneo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione, genotossicità o cancerogenicità, oltre alle informazioni comprese in altre sezioni del RCP. A causa della mancanza di dati farmacocinetici per l'uomo, non è possibile stabilire i margini di esposizione tra uomo e animale. In un numero limitato di ratti e scimmie trattati per almeno sei mesi è stato riferito il deposito di immunocomplessi nei glomeruli renali. Nel corso di uno studio sul ratto durato due anni, non è emersa alcuna indicazione di depositi di immunocomplessi nei glomeruli renali. In seguito alla somministrazione ad animali sensibilizzati (cavie o ratti), sono stati segnalati casi di anafilassi. Non si sa se questi dati abbiano rilevanza per l'uomo. La tossicità nella sede di iniezione era una evidenza comune dopo ripetute somministrazioni agli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nell'imballaggio originale, per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Se non è possibile conservare le siringhe preriempite in frigorifero, esse possono essere conservate a temperatura ambiente (tra 15°C e 25°C) una sola volta fino ad un massimo di 1 mese. Dopo questo mese, se le siringhe preriempite di glatiramer acetato non sono state usate e sono ancora nella loro confezione originale devono essere messe in frigorifero (2°C - 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il sistema di chiusura del contenitore consiste in una siringa di vetro cilindrica monouso, con un ago inserito. Un tappo di gomma (bromo butile, tipo I) è inserito nel cilindro per la chiusura ed agisce come un pistone durante l'iniezione.

Un'asta con funzione di guida è avvitata nel tappo di gomma. L'ago è coperto da una protezione. Il volume della soluzione nella siringa è di 1,0 ml. 3 siringhe preriempite 12 siringhe preriempite 36 (3x12) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto è monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere eliminati in accordo alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Sp.A. - Via Vittor Pisani, 20 20124 Milano - Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045673011 - "40 Mg/MI Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita"
3 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro
045673023 - "40 Mg/MI Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita"
12 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro
045673035 - "40 Mg/MI Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita"
36 (3x12) Siringhe Preriempite da 1ml in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Marzo 2019

045673023 "40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita"
12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro.
Classe di rimborsabilità: A - Nota 65
Prezzo al pubblico: 859.40 €

